



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104698161 A

(43) 申请公布日 2015. 06. 10

(21) 申请号 201510093156. 3

P · 麦克弗森 K · 中村

(22) 申请日 2010. 12. 20

J · P · 坎普夫

(30) 优先权数据

(74) 专利代理机构 北京市铸成律师事务所
11313

61/288, 327 2009. 12. 20 US

代理人 孟锐

61/308, 861 2010. 02. 26 US

61/410, 878 2010. 11. 06 US

(51) Int. Cl.

61/410, 875 2010. 11. 06 US

G01N 33/53(2006. 01)

61/410, 880 2010. 11. 06 US

61/410, 879 2010. 11. 06 US

(62) 分案原申请数据

201080062499. 9 2010. 12. 20

(71) 申请人 阿斯图特医药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 J · 安德伯格 J · 格雷

权利要求书12页 说明书77页

(54) 发明名称

用于肾损伤和肾衰竭的诊断及预后的方法和组合物

(57) 摘要

本发明涉及对罹患或疑患有肾损伤的受试者进行监测、诊断、预后和确定治疗方案的方法和组合物。具体地说,本发明涉及采用其中一种或多种设定成检测肾损伤标记物的多种测定方法,所述肾损伤标记物选自在肾损伤中作为诊断和预后生物标记物的透明质酸、免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 G1、免疫球蛋白 G2、胰岛素样生长因子结合蛋白 7、 α -1 抗胰蛋白酶、血清淀粉样 P 成分、金属蛋白酶抑制剂 2、肝细胞生长因子、细胞间粘附分子 1、 β -2-糖蛋白 1、白细胞介素-1 β 、中性粒细胞弹性蛋白酶、肿瘤坏死因子受体超家族成员 HB、白细胞介素-11、组织蛋白酶 D、C-C 基序趋化因子 24、C-X-C 基序趋化因子 6、C-C 基序趋化因子 13、C-X-C 基序趋化因子-1、-2 和 -3、基质溶素、白细胞介素-2 受体 α 链、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 和巨噬细胞集落刺激因子 1。

1. 进行多种测定的试剂在制备用于评价受试者肾状态的诊断剂中的用途，

其中所述测定被设定成对取自所述受试者的体液样本检测多种肾损伤标记物以提供一种或多种测定结果，所述多种生物标记物选自透明质酸、免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 G1、免疫球蛋白 G2、胰岛素样生长因子结合蛋白 7、 α -1 抗胰蛋白酶、血清淀粉样 P 成分、金属蛋白酶抑制剂 2、肝细胞生长因子、细胞间粘附分子 1、 β -2- 糖蛋白 1、白细胞介素 -1 β 、中性粒细胞弹性蛋白酶、肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B、白细胞介素 -11、组织蛋白酶 D、C-C 基序趋化因子 24、C-X-C 基序趋化因子 6、C-C 基序趋化因子 13、C-X-C 基序趋化因子 -1、-2 和 -3、基质溶素、白细胞介素 -2 受体 α 链、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 和巨噬细胞集落刺激因子 1 的；以及

所述测定结果被与所述受试者的肾状态相关联。

2. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述相关联包括将所述测定结果与所述受试者的所述肾状态的危险分级、诊断、分期、预后、分类和监测中的一种或多种相关联。

3. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述相关联包括根据所述测定结果确定所述受试者日后肾状态的一种或多种变化的可能性。

4. 根据权利要求 3 所述的用途，其中所述日后肾状态的一种或多种变化包括日后肾功能损伤、日后肾功能衰弱、日后肾功能改善和日后急性肾衰竭 (ARF) 中的一种或多种。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的用途，其中所述测定结果包括以下的至少 2、3、4 或 5 种：

透明质酸的测定浓度，

免疫球蛋白 A 的测定浓度，

免疫球蛋白 G1 的测定浓度，

免疫球蛋白 G2 的测定浓度，

胰岛素样生长因子结合蛋白 7 的测定浓度，

α -1 抗胰蛋白酶的测定浓度，

血清淀粉样 P 成分的测定浓度，

金属蛋白酶抑制剂 2 的测定浓度，

肝细胞生长因子的测定浓度，

β -2- 糖蛋白 1 的测定浓度，

白细胞介素 -1 β 的测定浓度，

细胞间粘附分子 1 的测定浓度，

中性粒细胞弹性蛋白酶的测定浓度，

肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B 的测定浓度，

白细胞介素 -11 的测定浓度，

组织蛋白酶 D 的测定浓度，

C-C 基序趋化因子 24 的测定浓度，

C-X-C 基序趋化因子 6 的测定浓度，

C-C 基序趋化因子 13 的测定浓度，

C-X-C 基序趋化因子 -1、-2 和 -3 的测定浓度，

基质溶素的测定浓度，

白细胞介素-2受体 α 链的测定浓度，
胰岛素样生长因子结合蛋白3的测定浓度，以及
巨噬细胞集落刺激因子1的测定浓度。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途，其中所述测定结果是采用一种将所述测定结果转化成单复合结果的函数而组合。

7. 根据权利要求3所述的用途，其中所述日后肾状态的一种或多种变化包括与所述受试者罹患的肾损伤相关的临床结果。

8. 根据权利要求3所述的用途，其中所述日后肾状态的一种或多种变化的可能性是在从获取所述受试者体液样本之时起差不多30天内可能发生所关注的事件。

9. 根据权利要求8所述的用途，其中所述日后肾状态的一种或多种变化的可能性是在差不多一段时间内发生所关注的事件，所述时间段选自21天、14天、7天、5天、96小时、72小时、48小时、36小时、24小时以及12小时。

10. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途，其中根据所述受试者预先存在的肾前性、肾性或肾后性ARF的一种或多种已知的危险因素选择所述受试者进行肾状态评价。

11. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途，其中根据充血性心力衰竭、子痫前期、子痫、糖尿病、高血压、冠状动脉疾病、蛋白尿、肾功能不全、肾小球过滤低于正常范围、肝硬化、血清肌酐高于正常范围、动脉瘤、充血性心力衰竭、子痫前期、子痫、糖尿病、冠状动脉疾病、蛋白尿、肾功能不全、慢性肺病、急性肺损伤、HIV感染、肾衰竭、低血压、休克、败血症、肾功能损伤、肾功能衰弱、ARF中一种或多种的现有诊断；或根据正在经历或经历过重大血管手术、冠状动脉搭桥或其它心脏手术；或根据与一种或多种肾脏毒物的先前或预期接触；或一种或多种危险评分选择所述受试者进行肾状态评价。

12. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途，其中所述相关联包括根据所述测定结果确定所述受试者存在或不存在肾功能损伤、肾功能衰弱或ARF中一种或多种的诊断。

13. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途，其中所述相关联包括根据所述测定结果确定罹患肾功能损伤、肾功能衰弱或ARF的受试者的肾功能是否改善或恶化。

14. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途，其中所述诊断剂用于诊断所述受试者存在或不存在肾功能损伤。

15. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途，其中所述诊断剂用于诊断所述受试者存在或不存在肾功能衰弱。

16. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途，其中所述诊断剂用于诊断所述受试者存在或不存在急性肾衰竭。

17. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途，其中所述诊断剂用于诊断所述受试者存在或不存在肾替代疗法需求。

18. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途，其中所述诊断剂用于诊断所述受试者存在或不存在肾移植需求。

19. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途，其中所述诊断剂用于确定所述受试者日后存在或不存在肾功能损伤的危险。

20. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途，其中所述诊断剂用于确定所述受试者日后存在或不存在肾功能衰弱的危险。

21. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述诊断剂用于确定所述受试者日后存在或不存在急性肾衰竭的危险。

22. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述诊断剂用于确定所述受试者日后存在或不存在肾替代疗法需求的危险。

23. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述诊断剂用于确定所述受试者日后存在或不存在肾移植需求的危险。

24. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述诊断剂用于确定所述受试者死亡率危险。

25. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述日后肾状态的一种或多种变化包括在获取所述体液样本之时起72小时内的日后肾功能损伤、日后肾功能衰弱、日后肾功能改善以及日后急性肾衰竭(ARF)中一种或多种。

26. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述日后肾状态的一种或多种变化包括在获取所述体液样本之时起48小时内的日后肾功能损伤、日后肾功能衰弱、日后肾功能改善以及日后急性肾衰竭(ARF)中一种或多种。

27. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述日后肾状态的一种或多种变化包括在获取所述体液样本之时起24小时内的日后肾功能损伤、日后肾功能衰弱、日后肾功能改善、以及日后急性肾衰竭(ARF)中一种或多种。

28. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述日后肾状态的一种或多种变化包括在获取所述体液样本之时起12小时内的日后肾功能损伤、日后肾功能衰弱、日后肾功能改善以及日后急性肾衰竭(ARF)中一种或多种。

29. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述受试者处于RIFLE阶段0或R。

30. 根据权利要求29所述的用途,其中所述受试者处于RIFLE阶段0,以及所述相关联包括确定所述受试者在72小时内将达到RIFLE阶段R、I或F的可能性。

31. 根据权利要求30所述的用途,其中所述受试者处于RIFLE阶段0,以及所述相关联包括确定所述受试者在72小时内将达到RIFLE阶段I或F的可能性。

32. 根据权利要求30所述的用途,其中所述受试者处于RIFLE阶段0,以及所述相关联包括确定所述受试者在72小时内将达到RIFLE阶段F的可能性。

33. 根据权利要求29所述的用途,其中所述受试者处于RIFLE阶段0或R,以及所述相关联包括确定所述受试者在72小时内将达到RIFLE阶段I或F的可能性。

34. 根据权利要求33所述的用途,其中所述受试者处于RIFLE阶段0或R,以及所述相关联包括确定所述受试者在72小时内将达到RIFLE阶段F的可能性。

35. 根据权利要求29所述的用途,其中所述受试者处于RIFLE阶段R,以及所述相关联包括确定所述受试者在72小时内将达到RIFLE阶段I或F的可能性。

36. 根据权利要求35所述的用途,其中所述受试者处于RIFLE阶段R,以及所述相关联包括确定所述受试者在72小时内将达到RIFLE阶段F的可能性。

37. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述受试者处于RIFLE阶段0、R或I,以及所述相关联包括确定所述受试者在72小时内将达到RIFLE阶段F的可能性。

38. 根据权利要求37所述的用途,其中所述受试者处于RIFLE阶段I,以及所述相关联

包括确定所述受试者在 72 小时内将达到 RIFLE 阶段 F 的可能性。

39. 根据权利要求 30 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 48 小时内将达到 RIFLE 阶段 R、I 或 F 的可能性。

40. 根据权利要求 31 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 48 小时内将达到 RIFLE 阶段 I 或 F 的可能性。

41. 根据权利要求 32 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 48 小时内将达到 RIFLE 阶段 F 的可能性。

42. 根据权利要求 33 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 48 小时内将达到 RIFLE 阶段 I 或 F 的可能性。

43. 根据权利要求 34 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 48 小时内将达到 RIFLE 阶段 F 的可能性。

44. 根据权利要求 35 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 48 小时内将达到 RIFLE 阶段 I 或 F 的可能性。

45. 根据权利要求 36 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 48 小时内将达到 RIFLE 阶段 F 的可能性。

46. 根据权利要求 37 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 48 小时内将达到 RIFLE 阶段 F 的可能性。

47. 根据权利要求 38 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 48 小时内将达到 RIFLE 阶段 F 的可能性。

48. 根据权利要求 30 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 24 小时内将达到 RIFLE 阶段 R、I 或 F 的可能性。

49. 根据权利要求 31 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 24 小时内将达到 RIFLE 阶段 I 或 F 的可能性。

50. 根据权利要求 32 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 24 小时内将达到 RIFLE 阶段 F 的可能性。

51. 根据权利要求 33 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 24 小时内将达到 RIFLE 阶段 I 或 F 的可能性。

52. 根据权利要求 34 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 24 小时内将达到 RIFLE 阶段 F 的可能性。

53. 根据权利要求 35 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 24 小时内将达到 RIFLE 阶段 I 或 F 的可能性。

54. 根据权利要求 36 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 24 小时内将达到 RIFLE 阶段 F 的可能性。

55. 根据权利要求 37 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 24 小时内将达到 RIFLE 阶段 F 的可能性。

56. 根据权利要求 38 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 24 小时内将达到 RIFLE 阶段 F 的可能性。

57. 根据权利要求 30 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 12 小时内将达到 RIFLE 阶段 R、I 或 F 的可能性。

58. 根据权利要求 31 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 12 小时内将达到 RIFLE 阶段 I 或 F 的可能性。

59. 根据权利要求 32 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 12 小时内将达到 RIFLE 阶段 F 的可能性。

60. 根据权利要求 33 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 12 小时内将达到 RIFLE 阶段 I 或 F 的可能性。

61. 根据权利要求 34 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 12 小时内将达到 RIFLE 阶段 F 的可能性。

62. 根据权利要求 35 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 12 小时内将达到 RIFLE 阶段 I 或 F 的可能性。

63. 根据权利要求 36 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 12 小时内将达到 RIFLE 阶段 F 的可能性。

64. 根据权利要求 37 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 12 小时内将达到 RIFLE 阶段 F 的可能性。

65. 根据权利要求 38 所述的用途,其中所述相关联包括确定所述受试者在 12 小时内将达到 RIFLE 阶段 F 的可能性。

66. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的用途,其中所述受试者未处于急性肾衰竭。

67. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的用途,其中所述受试者在获取所述体液样本前血清肌酐未高出所确定基线值的 1.5 倍或更高。

68. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的用途,其中所述受试者在获取所述体液样本前的 6 小时内具有至少 0.5ml/kg/hr 的排尿量。

69. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的用途,其中所述受试者在获取所述体液样本前血清肌酐未高出所确定基线值 0.3mg/dL 或更高。

70. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的用途,其中所述受试者 (i) 在获取所述体液样本前血清肌酐未高出所确定基线值的 1.5 倍或更高, (ii) 在获取所述体液样本前的 6 小时内具有至少 0.5ml/kg/hr 的排尿量,以及 (iii) 在获取所述体液样本前血清肌酐未高出所确定基线值 0.3mg/dL 或更高。

71. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的用途,其中所述受试者 (i) 在获取所述体液样本前血清肌酐未高出所确定基线值的 1.5 倍或更高, (ii) 在获取所述体液样本前的 6 小时内具有至少 0.5ml/kg/hr 的排尿量。

72. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的用途,其中所述相关联包括确定以下一种或多种:所述受试者在 72 小时内 (i) 血清肌酐高出 1.5 倍或更高, (ii) 在 6 小时内具有小于 0.5ml/kg/hr 的排尿量,或 (iii) 血清肌酐高出 0.3mg/dL 或更高的可能性。

73. 根据权利要求 72 所述的用途,其中所述相关联包括确定以下一种或多种:所述受试者在 48 小时内 (i) 血清肌酐高出 1.5 倍或更高, (ii) 在 6 小时内具有小于 0.5ml/kg/hr 的排尿量,或 (iii) 血清肌酐高出 0.3mg/dL 或更高的可能性。

74. 根据权利要求 72 所述的用途,其中所述相关联包括确定以下一种或多种:所述受试者在 24 小时内 (i) 血清肌酐高出 1.5 倍或更高, (ii) 在 6 小时内具有小于 0.5ml/kg/hr 的排尿量,或 (iii) 血清肌酐高出 0.3mg/dL 或更高的可能性。

75. 根据权利要求 72 所述的用途, 其中所述相关联包括确定在 72 小时内所述受试者血清肌酐高出 1.5 倍或更高的可能性。

76. 根据权利要求 72 所述的用途, 其中所述相关联包括确定在 72 小时内所述受试者在 6 小时内具有小于 0.5ml/kg/hr 的排尿量的可能性。

77. 根据权利要求 72 所述的用途, 其中所述相关联包括确定在 72 小时内所述受试者血清肌酐高出 0.3mg/dL 或更高的可能性。

78. 根据权利要求 72 所述的用途, 其中所述相关联包括确定在 48 小时内所述受试者血清肌酐高出 1.5 倍或更高的可能性。

79. 根据权利要求 72 所述的用途, 其中所述相关联包括确定在 48 小时内所述受试者在 6 小时内具有小于 0.5ml/kg/hr 的排尿量的可能性。

80. 根据权利要求 72 所述的用途, 其中所述相关联包括确定在 48 小时内所述受试者血清肌酐高出 0.3mg/dL 或更高的可能性。

81. 根据权利要求 72 所述的用途, 其中所述相关联包括确定在 24 小时内所述受试者血清肌酐高出 1.5 倍或更高的可能性。

82. 根据权利要求 72 所述的用途, 其中所述相关联包括确定在 24 小时内所述受试者在 6 小时内具有小于 0.5ml/kg/hr 的排尿量的可能性。

83. 根据权利要求 72 所述的用途, 其中所述相关联包括确定在 24 小时内所述受试者血清肌酐高出 0.3mg/dL 或更高的可能性。

84. 根据权利要求 72 所述的用途, 其中所述相关联包括确定在 12 小时内所述受试者血清肌酐高出 1.5 倍或更高的可能性。

85. 根据权利要求 72 所述的用途, 其中所述相关联包括确定在 12 小时内所述受试者在 6 小时内具有小于 0.5ml/kg/hr 的排尿量的可能性。

86. 根据权利要求 72 所述的用途, 其中所述相关联包括确定在 12 小时内所述受试者血清肌酐高出 0.3mg/dL 或更高的可能性。

87. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的用途, 其中所述受试者在获取所述体液样本前血清肌酐未高出所确定基线值的 2 倍或更高。

88. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的用途, 其中所述受试者在获取所述体液样本前的 12 小时内具有至少 0.5ml/kg/hr 的排尿量。

89. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的用途, 其中所述受试者 (i) 在获取所述体液样本前血清肌酐未高出所确定基线值的 2 倍或更高, (ii) 在获取所述体液样本前的 12 小时内具有至少 0.5ml/kg/hr 的排尿量。

90. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的用途, 其中所述受试者在获取所述体液样本前血清肌酐未高出所确定基线值的 3 倍或更高。

91. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的用途, 其中所述受试者在获取所述体液样本前的 24 小时内具有至少 0.3ml/kg/hr 的排尿量, 或在获取所述体液样本前的 12 小时内没有无尿。

92. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的用途, 其中所述受试者 (i) 在获取所述体液样本前血清肌酐未高出所确定基线值的 3 倍或更高, (ii) 在获取所述体液样本前的 24 小时内具有至少 0.3ml/kg/hr 的排尿量, 或在获取体液样本前的 12 小时内没有无尿。

93. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的用途,其中所述相关联包括确定以下一种或多种:在 72 小时内所述受试者 (i) 血清肌酐高出 2 倍或更高, (ii) 在 12 小时内具有小于 0.5ml/kg/hr 的排尿量的可能性。

94. 根据权利要求 93 所述的用途,其中所述相关联包括确定以下一种或多种:在 48 小时内所述受试者 (i) 血清肌酐高出 2 倍或更高,或 (ii) 在 12 小时内具有小于 0.5ml/kg/hr 的排尿量的可能性。

95. 根据权利要求 93 所述的用途,其中所述相关联包括确定以下一种或多种:在 24 小时内所述受试者 (i) 血清肌酐高出 2 倍或更高,或 (ii) 在 12 小时内具有小于 0.5ml/kg/hr 的排尿量的可能性。

96. 根据权利要求 93 所述的用途,其中所述相关联包括确定以下一种或多种:在 12 小时内所述受试者 (i) 血清肌酐高出 2 倍或更高,或 (ii) 在 12 小时内具有小于 0.5ml/kg/hr 的排尿量的可能性。

97. 根据权利要求 93 所述的用途,其中所述相关联包括确定在 72 小时内所述受试者血清肌酐高出 2 倍或更高的可能性。

98. 根据权利要求 93 所述的用途,其中所述相关联包括确定在 72 小时内所述受试者在 12 小时内具有小于 0.5ml/kg/hr 的排尿量的可能性。

99. 根据权利要求 93 所述的用途,其中所述相关联包括确定在 48 小时内所述受试者血清肌酐高出 2 倍或更高的可能性。

100. 根据权利要求 93 所述的用途,其中所述相关联包括确定在 48 小时内所述受试者在 12 小时内具有小于 0.5ml/kg/hr 的排尿量的可能性。

101. 根据权利要求 93 所述的用途,其中所述相关联包括确定在 24 小时内所述受试者血清肌酐高出 2 倍或更高的可能性。

102. 根据权利要求 93 所述的用途,其中所述相关联包括确定在 24 小时内所述受试者在 12 小时内具有小于 0.5ml/kg/hr 的排尿量的可能性。

103. 根据权利要求 93 所述的用途,其中所述相关联包括确定在 12 小时内所述受试者血清肌酐高出 2 倍或更高的可能性。

104. 根据权利要求 93 所述的用途,其中所述相关联包括确定在 12 小时内所述受试者在 12 小时内具有小于 0.5ml/kg/hr 的排尿量的可能性。

105. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的用途,其中所述相关联包括确定以下一种或多种:在 72 小时内所述受试者 (i) 血清肌酐高出 3 倍或更高,或 (ii) 在 24 小时内具有小于 0.3ml/kg/hr 的排尿量或在 12 小时内无尿的可能性。

106. 根据权利要求 105 所述的用途,其中所述相关联包括确定以下一种或多种:在 48 小时内所述受试者 (i) 血清肌酐高出 3 倍或更高,或 (ii) 在 24 小时内具有小于 0.3ml/kg/hr 的排尿量或在 12 小时内无尿的可能性。

107. 根据权利要求 105 所述的用途,其中所述相关联包括确定以下一种或多种:在 24 小时内所述受试者 (i) 血清肌酐高出 3 倍或更高,或 (ii) 在 24 小时内具有小于 0.3ml/kg/hr 的排尿量或在 12 小时内无尿的可能性。

108. 根据权利要求 105 所述的用途,其中所述相关联包括确定以下一种或多种:在 12 小时内所述受试者 (i) 血清肌酐高出 3 倍或更高,或 (ii) 在 24 小时内具有小于 0.3ml/kg/hr

hr 的排尿量或在 12 小时内无尿的可能性。

109. 根据权利要求 105 所述的用途,其中所述相关联包括确定在 72 小时内所述受试者血清肌酐高出 3 倍或更高的可能性。

110. 根据权利要求 105 所述的用途,其中所述相关联包括确定在 72 小时内所述受试者在 24 小时内具有小于 0.3ml/kg/hr 的排尿量或在 12 小时内无尿的可能性。

111. 根据权利要求 105 所述的用途,其中所述相关联包括确定在 48 小时内所述受试者血清肌酐高出 3 倍或更高的可能性。

112. 根据权利要求 105 所述的用途,其中所述相关联包括确定在 48 小时内所述受试者在 24 小时内具有小于 0.3ml/kg/hr 的排尿量或在 12 小时内无尿的可能性。

113. 根据权利要求 105 所述的用途,其中所述相关联包括确定在 24 小时内所述受试者血清肌酐高出 3 倍或更高的可能性。

114. 根据权利要求 105 所述的用途,其中所述相关联包括确定在 24 小时内所述受试者在 24 小时内具有小于 0.3ml/kg/hr 的排尿量或在 12 小时内无尿的可能性。

115. 根据权利要求 105 所述的用途,其中所述相关联包括确定在 12 小时内所述受试者血清肌酐高出 3 倍或更高的可能性。

116. 根据权利要求 105 所述的用途,其中所述相关联包括确定在 12 小时内所述受试者在 24 小时内具有小于 0.3ml/kg/hr 的排尿量或在 12 小时内无尿的可能性。

117. 根据权利要求 1 至 116 中任一项所述的用途,其中所述体液样本是尿样。

118. 根据权利要求 1 至 117 中任一项所述的用途,其中进行下列测定,所述测定检测胰岛素样生长因子结合蛋白 7、金属蛋白酶抑制剂 2、 β -2-糖蛋白 1、中性粒细胞弹性蛋白酶、 α -1 抗胰蛋白酶、血清淀粉样 P 成分以及透明质酸中一种、两种或三种或更多种。

119. 根据权利要求 1 至 117 中任一项所述的用途,其中进行下列测定,所述测定检测金属蛋白酶抑制剂 2 和白细胞介素 -11;透明质酸和免疫球蛋白 A;胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和中性粒细胞弹性蛋白酶;金属蛋白酶抑制剂 2 和中性粒细胞弹性蛋白酶;透明质酸和中性粒细胞弹性蛋白酶;胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和金属蛋白酶抑制剂 2;胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和 α -1 抗胰蛋白酶;透明质酸和胰岛素样生长因子结合蛋白 7; β -2-糖蛋白 1 和胰岛素样生长因子结合蛋白 7;透明质酸和 α -1 抗胰蛋白酶;血清淀粉样 P 成分和胰岛素样生长因子结合蛋白 7;透明质酸和血清淀粉样 P 成分;胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和免疫球蛋白 A;胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和白细胞介素 -11;金属蛋白酶抑制剂 2 和透明质酸;血清淀粉样 P 成分和金属蛋白酶抑制剂 2;金属蛋白酶抑制剂 2 和 α -1 抗胰蛋白酶;透明质酸和白细胞介素 -11; β -2-糖蛋白 1 和透明质酸;金属蛋白酶抑制剂 2 和免疫球蛋白 A;中性粒细胞弹性蛋白酶和肝细胞生长因子;胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和肝细胞生长因子;胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和 CXCL-1-2 和 -3;或中性粒细胞弹性蛋白酶和肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B;或金属蛋白酶抑制剂 2 和 β -2-糖蛋白 1。

120. 根据权利要求 1 至 117 中任一项所述的用途,其中进行下列测定,所述测定检测 β -2-糖蛋白 1 和透明质酸和 α -1 抗胰蛋白酶; β -2-糖蛋白 1 和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和 α -1 抗胰蛋白酶; β -2-糖蛋白 1 和金属蛋白酶抑制剂 2 和 α -1 抗胰蛋白酶;透明质酸和中性粒细胞弹性蛋白酶和胰岛素样生长因子结合蛋白 7;中性粒细胞弹性蛋白酶和

胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和组织蛋白酶 D ;透明质酸和中性粒细胞弹性蛋白酶和 α -1 抗胰蛋白酶 ;胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和肝细胞生长因子和 α -1 抗胰蛋白酶 ;胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和免疫球蛋白 A 和 α -1 抗胰蛋白酶 ;透明质酸和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和 α -1 抗胰蛋白酶 ;中性粒细胞弹性蛋白酶和肝细胞生长因子和 α -1 抗胰蛋白酶 ;中性粒细胞弹性蛋白酶和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和 α -1 抗胰蛋白酶 ;透明质酸和免疫球蛋白 A 和 α -1 抗胰蛋白酶 ;中性粒细胞弹性蛋白酶和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和肝细胞生长因子 ;中性粒细胞弹性蛋白酶和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和金属蛋白酶抑制剂 2 ;中性粒细胞弹性蛋白酶和金属蛋白酶抑制剂 2 和 α -1 抗胰蛋白酶 ;透明质酸和中性粒细胞弹性蛋白酶和肝细胞生长因子 ;中性粒细胞弹性蛋白酶和金属蛋白酶抑制剂 2 和肝细胞生长因子 ;中性粒细胞弹性蛋白酶和血清淀粉样 P 成分和 α -1 抗胰蛋白酶 ;透明质酸和血清淀粉样 P 成分和 α -1 抗胰蛋白酶 ;中性粒细胞弹性蛋白酶和肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B 和 α -1 抗胰蛋白酶 ;血清淀粉样 P 成分和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和 α -1 抗胰蛋白酶 ;透明质酸和中性粒细胞弹性蛋白酶和组织蛋白酶 D ;透明质酸和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和 β -2- 糖蛋白 -1 ;透明质酸和中性粒细胞弹性蛋白酶和血清淀粉样 P 成分 ;中性粒细胞弹性蛋白酶和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和 C-C 基序趋化因子 24 ;组织蛋白酶 D 和中性粒细胞弹性蛋白酶和金属蛋白酶抑制剂 2 ;透明质酸和中性粒细胞弹性蛋白酶和金属蛋白酶抑制剂 2 ;或透明质酸和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和金属蛋白酶抑制剂 2。

121. 根据权利要求 1 至 117 中任一项所述的用途,其中所述相关联包括组合测定结果以得到复合单值,其中用于组合测定结果的函数选自金属蛋白酶抑制剂 2x 白细胞介素 -11、透明质酸 x 免疫球蛋白 A、胰岛素样生长因子结合蛋白 7x 中性粒细胞弹性蛋白酶、金属蛋白酶抑制剂 2x 中性粒细胞弹性蛋白酶、透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶、胰岛素样生长因子结合蛋白 7x 金属蛋白酶抑制剂 2、胰岛素样生长因子结合蛋白 7/ α -1 抗胰蛋白酶、透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7、 β -2- 糖蛋白 1x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7、透明质酸/ α -1 抗胰蛋白酶、血清淀粉样 P 成分 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7、透明质酸 x 血清淀粉样 P 成分、胰岛素样生长因子结合蛋白 7x 免疫球蛋白 A、胰岛素样生长因子结合蛋白 7x 白细胞介素 -11、金属蛋白酶抑制剂 2x 透明质酸、血清淀粉样 P 成分 x 金属蛋白酶抑制剂 2、金属蛋白酶抑制剂 2/ α -1 抗胰蛋白酶、透明质酸 x 白细胞介素 -11、 β -2- 糖蛋白 1x 透明质酸、金属蛋白酶抑制剂 2x 免疫球蛋白 A、金属蛋白酶抑制剂 2x β -2- 糖蛋白 1、 β -2- 糖蛋白 1x 透明质酸/ α -1 抗胰蛋白酶、 β -2- 糖蛋白 1x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7/ α -1 抗胰蛋白酶、 β -2- 糖蛋白 1x 金属蛋白酶抑制剂 2/ α -1 抗胰蛋白酶、透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7、中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7x 组织蛋白酶 D、透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶/ α -1 抗胰蛋白酶、胰岛素样生长因子结合蛋白 7x 肝细胞生长因子/ α -1 抗胰蛋白酶、胰岛素样生长因子结合蛋白 7x 免疫球蛋白 A/ α -1 抗胰蛋白酶、透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7/ α -1 抗胰蛋白酶、中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肝细胞生长因子/ α -1 抗胰蛋白酶、中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7/ α -1 抗胰蛋白酶、透明质酸 x 免疫球蛋白 A/ α -1 抗胰蛋白酶、中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7x 肝细胞生长因子、中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7x 金属蛋白酶抑制剂 2、中性粒

细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2/ α -1 抗胰蛋白酶、透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肝细胞生长因子、中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2x 肝细胞生长因子、中性粒细胞弹性蛋白酶 x 血清淀粉样 P 成分/ α -1 抗胰蛋白酶、透明质酸 x 血清淀粉样 P 成分/ α -1 抗胰蛋白酶、中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B/ α -1 抗胰蛋白酶、血清淀粉样 P 成分 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7/ α -1 抗胰蛋白酶、透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 组织蛋白酶 D、透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7x β -2-糖蛋白 1、透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 血清淀粉样 P 成分、中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7x C-C 基序趋化因子 24、组织蛋白酶 D x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2、透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2、透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7x 金属蛋白酶抑制剂 2、中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肝细胞生长因子、胰岛素样生长因子结合蛋白 7x 肝细胞生长因子、胰岛素样生长因子结合蛋白 7xCXCL-1-2 和 -3、中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B。

122. 用于对选自以下的多种生物标记物进行测量的试剂在制备用于评价肾损伤的诊断剂中的用途：透明质酸、免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 G1、免疫球蛋白 G2、胰岛素样生长因子结合蛋白 7、 α -1 抗胰蛋白酶、血清淀粉样 P 成分、金属蛋白酶抑制剂 2、肝细胞生长因子、细胞间粘附分子 1、 β -2-糖蛋白 1、白细胞介素 -1 β 、中性粒细胞弹性蛋白酶、肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B、白细胞介素 -11、组织蛋白酶 D、C-C 基序趋化因子 24、C-X-C 基序趋化因子 6、C-C 基序趋化因子 13、C-X-C 基序趋化因子 -1、-2 和 -3、基质溶素、白细胞介素 -2 受体 α 链、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 和巨噬细胞集落刺激因子 1。

123. 用于对选自以下的多种生物标记物进行测量的试剂在制备用于评价急性肾损伤的诊断剂中的用途：透明质酸、免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 G1、免疫球蛋白 G2、胰岛素样生长因子结合蛋白 7、 α -1 抗胰蛋白酶、血清淀粉样 P 成分、金属蛋白酶抑制剂 2、肝细胞生长因子、细胞间粘附分子 1、 β -2-糖蛋白 1、白细胞介素 -1 β 、中性粒细胞弹性蛋白酶、肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B、白细胞介素 -11、组织蛋白酶 D、C-C 基序趋化因子 24、C-X-C 基序趋化因子 6、C-C 基序趋化因子 13、C-X-C 基序趋化因子 -1、-2 和 -3、基质溶素、白细胞介素 -2 受体 α 链、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 和巨噬细胞集落刺激因子 1。

124. 用于对选自以下的多种生物标记物进行测量的试剂在制备用于评价急性肾损伤的诊断剂中的用途：胰岛素样生长因子结合蛋白 7、金属蛋白酶抑制剂 2、 β -2-糖蛋白 1、中性粒细胞弹性蛋白酶、 α -1 抗胰蛋白酶、血清淀粉样 P 成分以及透明质酸。

125. 一种试剂盒，包括：

进行多种测定的试剂，所述测定设定成检测选自以下的多种肾损伤标记物：透明质酸、免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 G1、免疫球蛋白 G2、胰岛素样生长因子结合蛋白 7、 α -1 抗胰蛋白酶、血清淀粉样 P 成分、金属蛋白酶抑制剂 2、肝细胞生长因子、细胞间粘附分子 1、 β -2-糖蛋白 1、白细胞介素 -1 β 、中性粒细胞弹性蛋白酶、肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B、白细胞介素 -11、组织蛋白酶 D、C-C 基序趋化因子 24、C-X-C 基序趋化因子 6、C-C 基序趋化因子 13、C-X-C 基序趋化因子 -1、-2 和 -3、基质溶素、白细胞介素 -2 受体 α 链、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 和巨噬细胞集落刺激因子 1。

126. 根据权利要求 125 所述的试剂盒，其中所述试剂包括多种结合试剂，每种结合试剂特异性结合所述肾损伤标记物中的一种。

127. 根据权利要求 126 所述的试剂盒,其中所述多种结合试剂包含在单个测定装置中。

128. 根据权利要求 127 所述的试剂盒,其中所述多种测定中至少一种设定成夹心结合测定。

129. 根据权利要求 128 所述的试剂盒,其中所述多种测定中至少一种设定成竞争结合测定。

130. 根据权利要求 124 至 128 中任一项所述的试剂盒,其中所述多种测定包括检测胰岛素样生长因子结合蛋白 7、金属蛋白酶抑制剂 2、 β -2-糖蛋白 1、中性粒细胞弹性蛋白酶、 α -1 抗胰蛋白酶、血清淀粉样 P 成分以及透明质酸中一种、两种或三种或更多种的测定。

131. 根据权利要求 124 至 128 中任一项所述的试剂盒,其中所述多种测定包括检测以下的测定:金属蛋白酶抑制剂 2 和白细胞介素 -11;透明质酸和免疫球蛋白 A;胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和中性粒细胞弹性蛋白酶;金属蛋白酶抑制剂 2 和中性粒细胞弹性蛋白酶;透明质酸和中性粒细胞弹性蛋白酶;胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和金属蛋白酶抑制剂 2;胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和 α -1 抗胰蛋白酶;透明质酸和胰岛素样生长因子结合蛋白 7; β -2-糖蛋白 1 和胰岛素样生长因子结合蛋白 7;透明质酸和 α -1 抗胰蛋白酶;血清淀粉样 P 成分和胰岛素样生长因子结合蛋白 7;透明质酸和血清淀粉样 P 成分;胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和免疫球蛋白 A;胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和白细胞介素 -11;金属蛋白酶抑制剂 2 和透明质酸;血清淀粉样 P 成分和金属蛋白酶抑制剂 2;金属蛋白酶抑制剂 2 和 α -1 抗胰蛋白酶;透明质酸和白细胞介素 -11; β -2-糖蛋白 1 和透明质酸;金属蛋白酶抑制剂 2 和免疫球蛋白 A;中性粒细胞弹性蛋白酶和肝细胞生长因子;胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和肝细胞生长因子;胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和 CXCL-1-2 和 -3;或中性粒细胞弹性蛋白酶和肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B;或金属蛋白酶抑制剂 2 和 β -2-糖蛋白 1。

132. 根据权利要求 124 至 128 中任一项所述的试剂盒,其中所述多种测定包括检测以下的测定: β -2-糖蛋白 1 和透明质酸和 α -1 抗胰蛋白酶; β -2-糖蛋白 1 和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和 α -1 抗胰蛋白酶; β -2-糖蛋白 1 和金属蛋白酶抑制剂 2 和 α -1 抗胰蛋白酶;透明质酸和中性粒细胞弹性蛋白酶和胰岛素样生长因子结合蛋白 7;中性粒细胞弹性蛋白酶和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和组织蛋白酶 D;透明质酸和中性粒细胞弹性蛋白酶和 α -1 抗胰蛋白酶;胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和肝细胞生长因子和 α -1 抗胰蛋白酶;胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和免疫球蛋白 A 和 α -1 抗胰蛋白酶;透明质酸和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和 α -1 抗胰蛋白酶;中性粒细胞弹性蛋白酶和肝细胞生长因子和 α -1 抗胰蛋白酶;中性粒细胞弹性蛋白酶和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和 α -1 抗胰蛋白酶;透明质酸和免疫球蛋白 A 和 α -1 抗胰蛋白酶;中性粒细胞弹性蛋白酶和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和肝细胞生长因子;中性粒细胞弹性蛋白酶和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和金属蛋白酶抑制剂 2;中性粒细胞弹性蛋白酶和金属蛋白酶抑制剂 2 和 α -1 抗胰蛋白酶;透明质酸和中性粒细胞弹性蛋白酶和肝细胞生长因子;中性粒细胞弹性蛋白酶和金属蛋白酶抑制剂 2 和肝细胞生长因子;中性粒细胞弹性蛋白酶和血清淀粉样 P 成分和 α -1 抗胰蛋白酶;透明质酸和血清淀粉样 P 成分和 α -1 抗胰蛋白酶;中性粒细胞弹性蛋白酶和肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B 和 α -1 抗胰蛋白酶;血清淀粉样 P 成分和胰岛素样

生长因子结合蛋白 7 和 α -1 抗胰蛋白酶 ;透明质酸和中性粒细胞弹性蛋白酶和组织蛋白酶 D ;透明质酸和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和 β -2-糖蛋白 -1 ;透明质酸和中性粒细胞弹性蛋白酶和血清淀粉样 P 成分 ;中性粒细胞弹性蛋白酶和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和 C-C 基序趋化因子 24 ;组织蛋白酶 D 和中性粒细胞弹性蛋白酶和金属蛋白酶抑制剂 2 ;透明质酸和中性粒细胞弹性蛋白酶和金属蛋白酶抑制剂 2 ;或透明质酸和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和金属蛋白酶抑制剂 2。

用于肾损伤和肾衰竭的诊断及预后的方法和组合物

[0001] 本申请是 PCT 申请号为 PCT/US2010/061377, 申请人为“阿斯图特医药公司”, 发明名称为“用于肾损伤和肾衰竭的诊断及预后的方法和组合物”的 PCT 申请进入中国国家阶段后申请号为 201080062499.9 的中国国家阶段申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明要求 2009 年 12 月 20 日提交的美国临时专利申请 61/288,327、2010 年 2 月 26 日提交的美国临时专利申请 61/308,861、2010 年 11 月 6 日提交的美国临时专利申请 61/410,875、2010 年 11 月 6 日提交的美国临时专利申请 61/410,878、2010 年 11 月 6 日提交的美国临时专利申请 61/410,879 和 2010 年 11 月 6 日提交的美国临时专利申请 61/410,880, 上述每个申请据此全文并入, 包括所有表格、附图和权利要求。

背景技术

[0003] 本发明的技术背景的以下论述仅用于帮助读者理解本发明且并非认同描述或构成本发明的现有技术。

[0004] 肾脏负责从体内排泄水和溶解物。它的功能包括维持酸碱平衡、调节电解质浓度、控制血容量和调节血压。因此, 肾脏功能因损伤和 / 或疾病的丧失导致大量的发病及死亡率。肾损伤的详细论述提供在 Harrison 的 Principles of Internal Medicine, 第 17 版, McGraw Hill, New York, 第 1741-1830 页中, 该文献全文以引用的方式并入。肾病和 / 或肾损伤可为急性的或慢性的。急性和慢性肾病描述如下 (来自 Current Medical Diagnosis&Treatment 2008, 第 47 版, McGraw Hill, New York, 第 785-815 页, 该文献全文以引用的方式并入): “急性肾衰竭是肾功能在几小时至几天内恶化, 导致含氮废物 (如尿素氮) 和肌酐滞留在血液中。这些物质的滞留被称为氮质血症。慢性肾衰竭 (慢性肾病) 因肾功能在几个月至几年内的异常丧失而引起。”

[0005] 急性肾衰竭 (ARF, 也称为急性肾损伤, 或 AKI) 是肾小球过滤急剧 (一般在约 48 小时至 1 周内检测出) 降低。该过滤能力的丧失导致由肾脏正常排泄的含氮 (尿素和肌酐) 和不含氮废物的滞留、排尿量减少, 或两者兼而有之。据报道, ARF 的恶化导致约 5% 需入院治疗, 4-15% 需进行心肺旁路手术, 多达 30% 需进行重症监护治疗。ARF 按起因可分为肾前性、肾性或肾后性 ARF。肾性疾病可进一步分为肾小球、肾小管、间质和血管异常。ARF 的主要原因描述于下表, 该表改自 Merck Manual, 第 17 版, 第 222 章, 其全文以引用的方式并入。

[0006]

类型	危险因素
肾前性	
ECF 容量不足	过度利尿、出血、GI 损失、血管内液体流失到血管外间隙中(因腹水、腹膜炎、胰腺炎或烧伤)、皮肤和粘膜损失、肾耗盐和耗水状态
心输出量低	心肌病、MI、心包填塞、肺栓塞、肺动脉高压、正压机械通气
全身血管阻力低	败血性休克、肝功能衰竭、降压药
肾血管阻力增大	NSAID、环孢菌素、他克莫司(tacrolimus)、高钙血症、过敏反应、麻醉剂、肾动脉阻塞、肾静脉血栓形成、败血症、肝肾综合症
出球小动脉张力减小 (由肾小球经毛细血管的压力降低导致 GFR 降低，尤其是患有双侧肾动脉狭窄的	ACE 抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂

[0007]

患者)	
肾性	
急性肾小管损伤	缺血(长期或严重的肾前性状态):手术、出血、动脉或静脉梗阻、毒素: NSAID、环孢菌素、他克莫司、氨基糖苷、膦甲酸、乙二醇、血红蛋白、肌红蛋白、异环磷酰胺、重金属、甲氨蝶呤、不透射线的造影剂、链脲佐菌素
急性肾小球肾炎	与 ANCA 相关的: 新月体性肾小球肾炎、结节性多动脉炎、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis); 抗-GBM 肾小球肾炎: 古德帕斯特综合征(Goodpasture's syndrome); 免疫复合物: 狼疮性肾小球肾炎、感染后肾小球肾炎、冷球蛋白血症性肾小球肾炎
急性小管间质性肾炎	药物反应(例如, β -内酰胺、NSAID、磺胺类药物、环丙沙星(ciprofloxacin)、噻嗪类利尿剂、呋塞米(furosemide)、苯妥英(phenytoin)、别嘌呤醇(allopurinol)、肾盂肾炎、乳头坏死
急性血管性肾病	血管炎、恶性高血压、血栓性微血管病、硬皮病、动脉粥样硬化栓塞
浸润性疾病	淋巴瘤、结节病、白血病
肾后性	
肾小管沉积	尿酸(肿瘤溶解)、磺胺类药物、氨苯蝶啶、阿昔洛韦(acyclovir)、茚地那韦(indinavir)、甲氨蝶呤、乙二醇摄入、骨髓瘤蛋白、肌红蛋白
输尿管梗阻	本体性: 结石、凝血、脱落的肾组织、真菌球、水肿、恶性肿瘤、先天性缺陷; 外部性: 恶性肿瘤、腹膜后纤维化、手术期间的输尿管创伤或高撞击损伤
膀胱梗阻	机械性: 良性前列腺增生、前列腺癌、膀胱癌、尿道狭窄、包茎、嵌顿包茎、尿道瓣膜、

[0008]

梗阻性留置导尿管；神经性：抗胆碱药物、 上或下运动神经元病变

[0009] 在缺血性 ARF 的情况下，病程可分成四个阶段。在持续几小时至几天的起始阶段期间，肾脏灌注降低正发展为损伤。肾小球超滤减少，滤液流量因肾小管内的碎片而减少，并且滤液通过受损的上皮发生回漏。此阶段期间，肾损伤可通过肾脏再灌注而得到介导。起始阶段之后是扩展阶段，该阶段的特征是持续的缺血性损伤和炎症，并且可能涉及内皮损伤和血管充血。在持续 1 至 2 周的维持阶段期间，肾细胞出现损伤，并且肾小球过滤和尿排出量达到最小。随后可以是恢复阶段，其中肾上皮细胞得以被修复，GFR 逐渐复原。尽管如此，但患有 ARF 的受试者的存活率可能还是低至约 60%。

[0010] 因放射性造影剂（也称为造影介质）及其它肾脏毒素（如环孢霉素）、抗生素（包括氨基糖苷类）和抗癌药（如顺铂）引起的急性肾损伤在几天至大概一周的时间段内显现出来。造影诱发的肾病（CIN，其是由放射性造影剂引起的 AKI）被认为是由肾内血管收缩（导致缺血性损伤）且因产生对肾小管上皮细胞具有直接毒性的活性氧物种而引起的。CIN 传统上表现为血尿素氮和血清肌酐的急性（24-48h 内发作）但可逆（峰值 3-5 天，1 周内消除）的升高。

[0011] 通常报导的用于确定和检测 AKI 的标准是血清肌酐的急剧（一般在约 2-7 天内或在住院期间内）升高。虽然使用血清肌酐的升高来确定和检测 AKI 已得到良好的确定，但血清肌酐升高的幅度和确定 AKI 的测量时间在出版物之间却有很大的差异。传统上，相对大的血清肌酐增长（如 100%、200%、至少 100% 的增长到 2mg/dL 以上的值及其它定义）用于确定 AKI。然而，目前的趋势是使用较小的血清肌酐升高来确定 AKI。血清肌酐升高、AKI 与相关的健康危险之间的关系的综述见于 Praught 和 Shlipak, Curr Opin Nephrol Hypertens 14:265-270, 2005 和 Chertow 等, J Am Soc Nephrol 16:3365-3370, 2005 中，上述文献与其中所列的参考文献全文以引用的方式并入。如这些出版物中所述，现在已知急性恶化的肾功能（AKI）和增加的死亡危险及其它不利的结果与血清肌酐的极小增长有关。这些增长可确定为相对（百分比）值或标称值（nominal value）。已报道，血清肌酐较损伤前的数值相对增长低至 20% 就表明了急性恶化的肾功能（AKI）和增大的健康危险，但更常见报道的确定 AKI 和增大的健康危险的值是至少 25% 的相对增长。已报道，低至 0.3mg/dL、0.2mg/dL 或甚至 0.1mg/dL 的标称增长表明有恶化的肾功能和增大的死亡危险。已经用血清肌酐升至这些阈值的不同时间段来确定 AKI，例如 2 天、3 天、7 天或定义为患者住院或入住重症监护病房时间的变化时间段。这些研究表明，对于恶化的肾功能或 AKI，没有特定的血清肌酐升高阈值（或升高所用的时间段），而是危险性随血清肌酐升高幅度的增加而连续增大。

[0012] 一项研究（Lassnigg 等, J Am Soc Nephrol 15:1597-1605, 2004，其全文以引用的方式并入）对血清肌酐的增加和减少进行了研究。心脏手术后具有 -0.1 至 -0.3mg/dL 的血清肌酐轻微下降的患者死亡率最低。血清肌酐下降较大（超过或等于 -0.4mg/dL）或血清肌酐有任何增长的患者死亡率较高。这些研究结果使作者得出结论，即使肾功能的非常微小的变化（如手术 48 小时内通过小的肌酐变化所检测到的）也严重影响患者的结果。为了对用于在临床试验和临床实践中利用血清肌酐来确定 AKI 的统一分类系统达成共识，

Bellomo 等 (Crit Care. 8(4):R204-12, 2004, 全文以引用的方式并入) 提出了用于将 AKI 患者分级的以下分类:

[0013] “危险”:血清肌酐较基线增长 1.5 倍,或 6 小时排尿量 $< 0.5\text{ml/kg 体重/hr}$;

[0014] “损伤”:血清肌酐较基线增长 2.0 倍,或 12 小时排尿量 $< 0.5\text{ml/kg/hr}$;

[0015] “衰竭”:血清肌酐较基线增长 3.0 倍,或肌酐 $> 355\text{ }\mu\text{mol/l}$ (升高 > 44),或 24 小时排尿量低于 0.3ml/kg/hr ,或至少 12 小时无尿;

[0016] 并包括两种临床结果:

[0017] “丧失”:对肾替代疗法的持续需求超过四周。

[0018] “ESRD”:晚期肾病—对透析的需求超过 3 个月。

[0019] 将这些标准称作 RIFLE 标准,这些标准提供了适用于对肾状态进行分类的临床工具。如 Kellum, Crit. Care Med. 36:S141-45, 2008 和 Ricci 等, Kidney Int. 73, 538-546, 2008 中所述(上述每个文献全文以引用的方式并入), RIFLE 标准提供了已在许多研究中得到确认的 AKI 的统一定义。

[0020] 最近, Mehta 等, Crit. Care 11:R31 (doi:10.1186.cc5713), 2007 (此文献全文以引用的方式并入) 提出了用于将 AKI 患者分级的以下类似分类,其修改自 RIFLE:

[0021] “阶段 I”:血清肌酐增长超过或等于 0.3mg/dL ($\geq 26.4\text{ }\mu\text{mol/L}$),或增至超过或等于基线的 150% (1.5 倍),或超过 6 小时的排尿量少于 0.5mL/kg/小时 ;

[0022] “阶段 II”:血清肌酐增至超过基线的 200% (> 2 倍),或超过 12 小时的排尿量少于 0.5mL/kg/小时 ;

[0023] “阶段 III”:血清肌酐增至超过基线的 300% (> 3 倍),或血清肌酐 $\geq 354\text{ }\mu\text{mol/L}$,伴有至少 $44\text{ }\mu\text{mol/L}$ 的急性增长,或 24 小时的排尿量少于 0.3mL/kg/小时 ,或 12 小时无尿。

[0024] CIN 协调工作组 (McCollough 等, Rev Cardiovasc Med. 2006; 7(4):177-197, 此文献全文以引用的方式并入) 用 25% 的血清肌酐升高来确定造影剂诱发的肾病(一种类型的 AKI)。虽然各组提出的用血清肌酐检测 AKI 的标准略有不同,但达成共识的是,血清肌酐的小的变化(如 0.3mg/dL 或 25%)足以检测 AKI (恶化的肾功能),并且血清肌酐变化幅度是 AKI 严重程度和死亡危险性的指标。

[0025] 虽然在若干天内连续测量血清肌酐被接受为一种检测和诊断 AKI 的方法,并且被认为是用于评价 AKI 患者的最重要的工具之一,但一般认为血清肌酐在诊断、评估和监测 AKI 患者时有一些局限性。根据所用定义的情况,血清肌酐升至被视为 AKI 诊断值(例如, 0.3mg/dL 或 25% 的升高)的时间段可为 48 小时或更长。由于 AKI 中的细胞损伤可在数小时内发生,则在 48 小时或更长时间点所检测到的血清肌酐升高可能是损伤的晚期指标,因此依赖血清肌酐可能延误 AKI 的诊断。此外,当肾功能快速变化时,血清肌酐并非是准确的肾脏状态及 AKI 最严重阶段期间的治疗需求的良好指标。一些 AKI 患者会完全恢复,一些将需要透析(短期或长期),而一些则会有其它不利的结果,包括死亡、严重的不良心脏事件和慢性肾病。因为血清肌酐是过滤速度的指标,所以它并不区分 AKI 的起因(肾前性、肾性、肾后性梗阻、粥样栓塞性等)或肾性疾病中损伤的类别或位置(例如,起源于肾小管、肾小球或间质)。排尿量受到类似的限制,了解这些对管理和治疗 AKI 患者而言是至关重要的。

[0026] 这些限制强调了需要更好的方法来检测和评估 AKI,特别是在早期和亚临床阶段,

但在后期可能出现肾脏的痊愈和恢复阶段也包括在内。此外,需要更好地识别危险的 AKI 患者。

发明概要

[0027] 本发明的目的是提供评价受试者的肾功能的方法和组合物。如本文中所述,进行多种测定的测量,其中一种或多种所述测定设定成检测透明质酸、免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 G1、免疫球蛋白 G2、胰岛素样生长因子结合蛋白 7、 α -1 抗胰蛋白酶、血清淀粉样 P 成分、金属蛋白酶抑制剂 2、肝细胞生长因子、细胞间粘附分子 1、 β -2- 糖蛋白 1、白细胞介素 -1 β 、中性粒细胞弹性蛋白酶、肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B、白细胞介素 -11、组织蛋白酶 D、C-C 基序趋化因子 24、C-X-C 基序趋化因子 6、C-C 基序趋化因子 13、C-X-C 基序趋化因子 -1、-2 和 -3、基质溶素、白细胞介素 -2 受体 α 链、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 和巨噬细胞集落刺激因子 1 (文中笼统地称为“肾损伤标记物”,单独地称为一种“肾损伤标记物”)。将多种测定组合以提供一种“生物标记物模组法”,此法可用于对罹患肾功能损伤、肾功能衰弱和 / 或急性肾衰竭 (也称急性肾损伤) 或有罹患上述疾病危险的受试者进行诊断、预后、危险分级、分期、监测、分类以及确定进一步诊断和治疗方案。

[0028] 该等肾损伤标记物可以包含多种肾损伤标记物的组合形式使用,用于危险分级 (即,识别日后有罹患肾功能损伤危险、日后发展为肾功能衰弱、日后发展为 ARF、日后肾功能改善等的受试者);用于诊断现有的疾病 (即,识别罹患肾功能损伤、已发展为肾功能衰弱、已发展为 ARF 等的受试者);用于监测肾功能的恶化或改善;以及用于预测日后的医疗结果,如肾功能的改善或恶化、死亡危险的降低或提高、受试者需进行肾替代疗法 (即,血液透析、腹膜透析、血液过滤和 / 或肾移植) 的危险性的降低或提高、受试者肾功能损伤痊愈的危险性的降低或提高、受试者 ARF 痊愈的危险性的降低或提高、受试者发展为晚期肾病的危险性的降低或提高、受试者发展为慢性肾衰竭的危险性的降低或提高、受试者移植肾发生排斥反应的危险性的降低或提高等。

[0029] 在第一方面,本发明涉及评价受试者肾状态的方法。这些方法包括执行一种测定法,该测定法被设定为检测取自受试者的体液样本中一种或多种本发明肾损伤标记物。然后将多种测定结果与受试者的肾状态相关联,所述测定结果例如包括选自以下的标记物的测量浓度中一种、两种、三种或更多种:透明质酸、免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 G1、免疫球蛋白 G2、胰岛素样生长因子结合蛋白 7、 α -1 抗胰蛋白酶、血清淀粉样 P 成分、金属蛋白酶抑制剂 2、肝细胞生长因子、细胞间粘附分子 1、 β -2- 糖蛋白 1、白细胞介素 -1 β 、中性粒细胞弹性蛋白酶、肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B、白细胞介素 -11、组织蛋白酶 D、C-C 基序趋化因子 24、C-X-C 基序趋化因子 6、C-C 基序趋化因子 13、C-X-C 基序趋化因子 -1、-2 和 -3、基质溶素、白细胞介素 -2 受体 α 链、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 和巨噬细胞集落刺激因子 1。这种与肾状态的相关联可包括将测定结果与本文中所述的受试者的危险分级、诊断、预后、分期、分类和监测中的一种或多种相关联。因此,本发明利用一种或多种本发明的肾损伤标记物来评价肾损伤。优选方法包括选自透明质酸、免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 G1、免疫球蛋白 G2、胰岛素样生长因子结合蛋白 7、 α -1 抗胰蛋白酶、血清淀粉样 P 成分、金属蛋白酶抑制剂 2、肝细胞生长因子、细胞间粘附分子 1、 β -2- 糖蛋白 1、白细胞介素 -1 β 、中性粒细胞弹性蛋白酶、肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B、白细胞介素 -11、组织蛋白酶 D、C-C 基序

趋化因子 24、C-X-C 基序趋化因子 6、C-C 基序趋化因子 13、C-X-C 基序趋化因子 -1、-2 和 -3 的测量浓度中至少两种测定结果。在此等一些优选实施方案中,测定结果包括透明质酸、免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 G1、免疫球蛋白 G2、胰岛素样生长因子结合蛋白 7、 α -1 抗胰蛋白酶、血清淀粉样 P 成分、金属蛋白酶抑制剂 2、肝细胞生长因子、细胞间粘附分子 1、 β -2- 糖蛋白 1、白细胞介素 -1 β 、中性粒细胞弹性蛋白酶、肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B、白细胞介素 -11、组织蛋白酶 D、C-C 基序趋化因子 24、C-X-C 基序趋化因子 6、C-C 基序趋化因子 13、C-X-C 基序趋化因子 -1、-2 和 -3、基质溶素、白细胞介素 -2 受体 α 链、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 和巨噬细胞集落刺激因子 1 的测量浓度中至少三种。

[0030] 优选模组包括进行测定以检测上述肾损伤标记物中至少两种。在某些实施方案中,此等模组包括测量金属蛋白酶抑制剂 2 和白细胞介素 -11、透明质酸和免疫球蛋白 A、胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和中性粒细胞弹性蛋白酶、金属蛋白酶抑制剂 2 和中性粒细胞弹性蛋白酶、透明质酸和中性粒细胞弹性蛋白酶、胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和金属蛋白酶抑制剂 2、胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和 α -1 抗胰蛋白酶、透明质酸和胰岛素样生长因子结合蛋白 7、 β -2- 糖蛋白 1 和胰岛素样生长因子结合蛋白 7、透明质酸和 α -1 抗胰蛋白酶、血清淀粉样 P 成分和胰岛素样生长因子结合蛋白 7、透明质酸和血清淀粉样 P 成分、胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和免疫球蛋白 A、胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和白细胞介素 -11、金属蛋白酶抑制剂 2 和透明质酸、血清淀粉样 P 成分和金属蛋白酶抑制剂 2、金属蛋白酶抑制剂 2 和 α -1 抗胰蛋白酶、透明质酸和白细胞介素 -11、 β -2- 糖蛋白 1 和透明质酸、金属蛋白酶抑制剂 2 和免疫球蛋白 A、中性粒细胞弹性蛋白酶和肝细胞生长因子、胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和肝细胞生长因子、胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和 CXCL-1-2 和 -3 或中性粒细胞弹性蛋白酶和肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B 或金属蛋白酶抑制剂 2 和 β -2- 糖蛋白 1。

[0031] 又其他优选模组包括进行测定以检测上述肾损伤标记物中至少三种。在某些实施方案中,此等模组包括测量 β -2- 糖蛋白 1 和透明质酸和 α -1 抗胰蛋白酶、 β -2- 糖蛋白 1 和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和 α -1 抗胰蛋白酶、 β -2- 糖蛋白 1 和金属蛋白酶抑制剂 2 和 α -1 抗胰蛋白酶、透明质酸和中性粒细胞弹性蛋白酶和胰岛素样生长因子结合蛋白 7、中性粒细胞弹性蛋白酶和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和组织蛋白酶 D、透明质酸和中性粒细胞弹性蛋白酶和 α -1 抗胰蛋白酶、胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和肝细胞生长因子和 α -1 抗胰蛋白酶、胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和免疫球蛋白 A 和 α -1 抗胰蛋白酶、透明质酸和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和 α -1 抗胰蛋白酶、中性粒细胞弹性蛋白酶和肝细胞生长因子和 α -1 抗胰蛋白酶、中性粒细胞弹性蛋白酶和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和 α -1 抗胰蛋白酶、透明质酸和免疫球蛋白 A 和 α -1 抗胰蛋白酶、中性粒细胞弹性蛋白酶和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和肝细胞生长因子、中性粒细胞弹性蛋白酶和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和金属蛋白酶抑制剂 2、中性粒细胞弹性蛋白酶和金属蛋白酶抑制剂 2 和 α -1 抗胰蛋白酶、透明质酸和中性粒细胞弹性蛋白酶和肝细胞生长因子、中性粒细胞弹性蛋白酶和金属蛋白酶抑制剂 2 和肝细胞生长因子、中性粒细胞弹性蛋白酶和血清淀粉样 P 成分和 α -1 抗胰蛋白酶、透明质酸和血清淀粉样 P 成分和 α -1 抗胰蛋白酶、中性粒细胞弹性蛋白酶和肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B 和 α -1 抗胰蛋白酶、血清淀粉样 P 成分和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和 α -1 抗胰蛋白酶、透明质酸和中性粒细胞弹性蛋白酶和组

织蛋白酶 D、透明质酸和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和 β -2-糖蛋白-1、透明质酸和中性粒细胞弹性蛋白酶和血清淀粉样 P 成分、中性粒细胞弹性蛋白酶和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和 C-C 基序趋化因子 24、组织蛋白酶 D 和中性粒细胞弹性蛋白酶和金属蛋白酶抑制剂 2、透明质酸和中性粒细胞弹性蛋白酶和金属蛋白酶抑制剂 2 或透明质酸和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 和金属蛋白酶抑制剂 2。

[0032] 最优选地,多种测定包括检测胰岛素样生长因子结合蛋白 7、金属蛋白酶抑制剂 2、 β -2-糖蛋白 1、中性粒细胞弹性蛋白酶、 α -1 抗胰蛋白酶、血清淀粉样 P 成分和透明质酸中一种、两种或三种或更多种的测定。

[0033] 在优选实施方案中,将标记物测量结果组合以得到复合单值。此技术已知组合标记物结果的多种方法。在某些实施方案中,用于组合标记物结果的函数可选自金属蛋白酶抑制剂 2x 白细胞介素-11、透明质酸 x 免疫球蛋白 A、胰岛素样生长因子结合蛋白 7x 中性粒细胞弹性蛋白酶、金属蛋白酶抑制剂 2x 中性粒细胞弹性蛋白酶、透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶、胰岛素样生长因子结合蛋白 7x 金属蛋白酶抑制剂 2、胰岛素样生长因子结合蛋白 7/ α -1 抗胰蛋白酶、透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7、 β -2-糖蛋白 1x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7、透明质酸/ α -1 抗胰蛋白酶、血清淀粉样 P 成分 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7、透明质酸 x 血清淀粉样 P 成分、胰岛素样生长因子结合蛋白 7x 免疫球蛋白 A、胰岛素样生长因子结合蛋白 7x 白细胞介素-11、金属蛋白酶抑制剂 2x 透明质酸、血清淀粉样 P 成分 x 金属蛋白酶抑制剂 2、金属蛋白酶抑制剂 2/ α -1 抗胰蛋白酶、透明质酸 x 白细胞介素-11、 β -2-糖蛋白 1x 透明质酸、金属蛋白酶抑制剂 2x 免疫球蛋白 A、金属蛋白酶抑制剂 2 x β -2-糖蛋白 1、 β -2-糖蛋白 1x 透明质酸/ α -1 抗胰蛋白酶、 β -2-糖蛋白 1x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7/ α -1 抗胰蛋白酶、 β -2-糖蛋白 1x 金属蛋白酶抑制剂 2/ α -1 抗胰蛋白酶、透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7、中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7x 组织蛋白酶 D、透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶/ α -1 抗胰蛋白酶、胰岛素样生长因子结合蛋白 7x 肝细胞生长因子/ α -1 抗胰蛋白酶、胰岛素样生长因子结合蛋白 7x 免疫球蛋白 A/ α -1 抗胰蛋白酶、透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7/ α -1 抗胰蛋白酶、中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肝细胞生长因子/ α -1 抗胰蛋白酶、中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7/ α -1 抗胰蛋白酶、透明质酸 x 免疫球蛋白 A/ α -1 抗胰蛋白酶、中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7x 肝细胞生长因子、中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7x 金属蛋白酶抑制剂 2、中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2/ α -1 抗胰蛋白酶、透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肝细胞生长因子、中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2x 肝细胞生长因子、中性粒细胞弹性蛋白酶 x 血清淀粉样 P 成分/ α -1 抗胰蛋白酶、透明质酸 x 血清淀粉样 P 成分/ α -1 抗胰蛋白酶、中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B/ α -1 抗胰蛋白酶、血清淀粉样 P 成分 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7/ α -1 抗胰蛋白酶、透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 组织蛋白酶 D、透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7x β -2-糖蛋白 1、透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 血清淀粉样 P 成分、中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7x C-C 基序趋化因子 24、组织蛋白酶 Dx 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2、透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2、透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7x 金属蛋白酶抑制剂 2、中性粒细胞弹

性蛋白酶 x 肝细胞生长因子、胰岛素样生长因子结合蛋白 7x 肝细胞生长因子、胰岛素样生长因子结合蛋白 7xCXCL-1-2 和 -3、中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B。在此等函数中,运算符“x”和“/”分别指乘和除。以上关于“-”的引述作为生物标记物名称的一部分,并非指减法。

[0034] 在某些实施方案中,评价本文中所述肾状态的方法是对受试者进行危险分级的方法;即,确定受试者肾状态的一种或多种日后变化的可能性。在这些实施方案中,将测定结果与一种或多种上述的日后变化相关联。以下是优选的危险分级实施方案。

[0035] 在优选的危险分级实施方案中,这些方法包括确定受试者日后出现肾功能损伤的危险,并且将测定结果与出现这种日后肾功能损伤的可能性相关联。例如,可以将每个测定浓度与阈值相比较。对于“阳向”肾损伤标记物,相对于当测定浓度低于阈值时确定的日后罹患肾功能损伤的可能性来说,当测定浓度高于阈值时,确定受试者日后罹患肾功能损伤的可能性增大。对于“阴向”肾损伤标记物,相对于当测定浓度高于阈值时确定的日后罹患肾功能损伤的可能性来说,当测定浓度低于阈值时,确定受试者日后罹患肾功能损伤的可能性增大。

[0036] 在其它优选的危险分级实施方案中,这些方法包括确定受试者日后肾功能衰弱的危险,并且将测定结果与这种肾功能衰弱的可能性相关联。例如,可以将每个测定浓度与阈值相比较。对于“阳向”肾损伤标记物,相对于当测定浓度低于阈值时确定的日后罹患肾功能衰弱的可能性来说,当测定浓度高于阈值时,确定受试者日后罹患肾功能衰弱的可能性增大。对于“阴向”肾损伤标记物,相对于当测定浓度高于阈值时确定的日后罹患肾功能衰弱的可能性来说,当测定浓度低于阈值时,确定受试者日后罹患肾功能衰弱的可能性增大。

[0037] 又在其它优选的危险分级实施方案中,这些方法包括确定受试者日后肾功能改善的可能性,并且将测定结果与这种日后肾功能改善的可能性相关联。例如,可以将每个测定浓度与阈值相比较。对于“阳向”肾损伤标记物,相对于当测定浓度高于阈值时确定的日后肾功能改善的可能性来说,当测定浓度低于阈值时,确定受试者日后肾功能改善的可能性增大。对于“阴向”肾损伤标记物,相对于当测定浓度低于阈值时确定的日后肾功能改善的可能性来说,当测定浓度高于阈值时,确定受试者日后肾功能改善的可能性增大。

[0038] 还在其它优选的危险分级实施方案中,这些方法包括确定受试者发展成 ARF 的危险性,并且将结果与这种发展成 ARF 的可能性相关联。例如,可以将每个测定浓度与阈值相比较。对于“阳向”肾损伤标记,相对于当测定浓度低于阈值时确定的可能性来说,当测定浓度高于阈值时,确定受试者发展成 ARF 的可能性增大。对于“阴向”肾损伤标记,相对于当测定浓度高于阈值时确定的可能性来说,当测定浓度低于阈值时,确定受试者发展成 ARF 的可能性增大。

[0039] 且在其它优选的危险分级实施方案中,这些方法包括确定受试者结果的危险性,并且将测定结果与出现同受试者罹患的肾损伤相关的临床结果的可能性相关联。例如,可以将每个测定浓度与阈值相比较。对于“阳向”肾损伤标记,当测定浓度高于阈值时,确定受试者出现以下一种或多种情况的可能性增大:急性肾损伤、发展成 AKI 的恶化阶段、死亡、需进行肾替代疗法、需移除肾脏毒素、晚期肾病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、发展成慢性肾病等,这是相对于当测定浓度低于阈值时确定的可能性来说的。对于“阴向”肾损伤标记,当测定浓度低于阈值时,确定受试者出现以下一种或多种情况的可能性增大:急性肾损伤、

发展成 AKI 的恶化阶段、死亡、需进行肾替代疗法、需移除肾脏毒素、晚期肾病、心力衰竭、中风、心肌梗塞、发展成慢性肾病等,这是相对于当测定浓度高于阈值时确定的可能性来说的。

[0040] 在上述危险分级实施方案中,优选地,确定的可能性或危险性是指在从获取受试者体液样本之时起差不多 180 天内可能发生所关注的事件。在特别优选的实施方案中,确定的可能性或危险性涉及在较短的时间段内发生的所关注的事件,所述较短的时间段例如为 18 个月、120 天、90 天、60 天、45 天、30 天、21 天、14 天、7 天、5 天、96 小时、72 小时、48 小时、36 小时、24 小时、12 小时或更短。自获取受试者体液样本起 0 小时的危险性相当于目前症状的诊断。

[0041] 在优选的危险分级实施方案中,根据受试者预先存在的肾前性、肾性或肾后性 ARF 的一种或多种已知的危险因素来选择进行危险分级的受试者。例如,正在经历、将经历或经历过血管手术、冠状动脉搭桥或其它心脏手术的受试者;具有预先存在的充血性心力衰竭、子痫前期、子痫、糖尿病、高血压、冠状动脉疾病、蛋白尿、肾功能不全、肾小球过滤低于正常范围、肝硬化、血清肌酐高于正常范围或败血症的受试者;或接触一种或多种肾脏毒物(例如,NSAID、环孢菌素、他克莫司、氨基糖甙类、磷甲酸、乙二醇、血红蛋白、肌红蛋白、异环磷酰胺、重金属、甲氨蝶呤、不透射线的造影剂或链脲佐菌素)的受试者或所患症状指定了投药方式的受试者,这些都是优选根据本文中所述的方法监测危险性的受试者。这份清单并不意味着具有限制的意思。在这种情况下“预先存在”意指在获取受试者体液样本时就存在所述的危险因素。在特别优选的实施方案中,根据肾功能损伤、肾功能衰弱或 ARF 的现有诊断来选择进行危险分级的受试者;或因为指定了肾脏毒物或危及肾脏的疗程,所以技工需要一种前处理风险分析。

[0042] 在其它实施方案中,本文中所述评价肾状态的方法是诊断受试者肾损伤的方法;即,评估受试者是否已罹患肾功能损伤、肾功能衰弱或 ARF。在这些实施方案中,将测定结果与是否出现肾状态变化相关联,所述测定结果例如包括选自透明质酸、免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 G1、免疫球蛋白 G2、胰岛素样生长因子结合蛋白 7、 α -1 抗胰蛋白酶、血清淀粉样 P 成分、金属蛋白酶抑制剂 2、肝细胞生长因子、细胞间粘附分子 1、 β -2-糖蛋白 1、白细胞介素-1 β 、中性粒细胞弹性蛋白酶、肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B、白细胞介素-11、组织蛋白酶 D、C-C 基序趋化因子 24、C-X-C 基序趋化因子 6、C-C 基序趋化因子 13、C-X-C 基序趋化因子-1、-2 和 -3、基质溶素、白细胞介素-2 受体 α 链、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 和巨噬细胞集落刺激因子 1 的标记物的测量浓度中一种、两种、三种或更多种。以下是优选的诊断实施方案。

[0043] 在优选的诊断实施方案中,这些方法包括诊断是否出现肾功能损伤,并将测定结果与是否出现这种损伤相关联。例如,可以将每个测定浓度与阈值相比较。对于阳向标记物,当测定浓度高于阈值时,确定受试者出现肾功能损伤的可能性增大(相对于当测定浓度低于阈值时确定的可能性);或者,当测定浓度低于阈值时,可确定受试者不出现肾功能损伤的可能性增大(相对于当测定浓度高于阈值时确定的可能性)。对于阴向标记物,当测定浓度低于阈值时,确定受试者出现肾功能损伤的可能性增大(相对于当测定浓度高于阈值时确定的可能性);或者,当测定浓度高于阈值时,可确定受试者不出现肾功能损伤的可能性增大(相对于当测定浓度低于阈值时确定的可能性)。

[0044] 在其它优选的诊断实施方案中,这些方法包括诊断是否出现肾功能衰弱,并将测定结果与是否出现损伤引起的肾功能衰弱相关联。例如,可以将每个测定浓度与阈值相比较。对于阳向标记物,当测定浓度高于阈值时,确定受试者出现损伤引起的肾功能衰弱的可能性增大(相对于当测定浓度低于阈值时确定的可能性);或者,当测定浓度低于阈值时,可确定受试者不出现损伤引起的肾功能衰弱的可能性增大(相对于当测定浓度高于阈值时确定的可能性)。对于阴向标记物,当测定浓度低于阈值时,确定受试者出现损伤引起的肾功能衰弱的可能性增大(相对于当测定浓度高于阈值时确定的可能性);或者,当测定浓度高于阈值时,可确定受试者不出现损伤引起的肾功能衰弱的可能性增大(相对于当测定浓度低于阈值时确定的可能性)。

[0045] 又在其它优选的诊断实施方案中,这些方法包括诊断是否出现 ARF,并将测定结果与是否出现损伤引起的 ARF 相关联。例如,可以将每个测定浓度与阈值相比较。对于阳向标记物,当测定浓度高于阈值时,确定受试者出现 ARF 的可能性增大(相对于当测定浓度低于阈值时确定的可能性);或者,当测定浓度低于阈值时,可确定受试者不出现 ARF 的可能性增大(相对于当测定浓度高于阈值时确定的可能性)。对于阴向标记物,当测定浓度低于阈值时,确定受试者出现 ARF 的可能性增大(相对于当测定浓度高于阈值时确定的可能性);或者,当测定浓度高于阈值时,可确定受试者不出现 ARF 的可能性增大(相对于当测定浓度低于阈值时确定的可能性)。

[0046] 还在其它优选的诊断实施方案中,这些方法包括诊断需进行肾替代疗法的受试者,并将测定结果与对肾替代疗法的需求相关联。例如,可以将每个测定浓度与阈值相比较。对于阳向标记物,当测定浓度高于阈值时,确定受试者出现由损伤引起需求肾替代疗法的可能性增大(相对于当测定浓度低于阈值时确定的可能性);或者,当测定浓度低于阈值时,可确定受试者不出现由损伤引起需求肾替代疗法的可能性增大(相对于当测定浓度高于阈值时确定的可能性)。对于阴向标记物,当测定浓度低于阈值时,确定受试者出现由损伤引起需求肾替代疗法的可能性增大(相对于当测定浓度高于阈值时确定的可能性);或者,当测定浓度高于阈值时,可确定受试者不出现由损伤引起需求肾替代疗法的可能性增大(相对于当测定浓度低于阈值时确定的可能性)。

[0047] 还在其它优选的诊断实施方案中,这些方法包括诊断需进行肾移植的受试者,并将测定结果与对肾移植的需求相关联。例如,可以将每个测定浓度与阈值相比较。对于阳向标记物,当测定浓度高于阈值时,确定受试者出现由损伤引起需求肾移植的可能性增大(相对于当测定浓度低于阈值时确定的可能性);或者,当测定浓度低于阈值时,可确定受试者不出现由损伤引起需求肾移植的可能性增大(相对于当测定浓度高于阈值时确定的可能性)。对于阴向标记物,当测定浓度低于阈值时,确定受试者出现由损伤引起需求肾移植的可能性增大(相对于当测定浓度高于阈值时确定的可能性);或者,当测定浓度高于阈值时,可确定受试者不出现由损伤引起需求肾移植的可能性增大(相对于当测定浓度低于阈值时确定的可能性)。

[0048] 还在其它的实施方案中,本文中所述评价肾状态的方法是监测受试者肾损伤的方法;即,评估罹患肾功能损伤、肾功能衰弱或 ARF 受试者的肾功能是否改善或恶化。在这些实施方案中,将测定结果与是否出现肾状态变化相关联,所述测定结果例如选自透明质酸、免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 G1、免疫球蛋白 G2、胰岛素样生长因子结合蛋白 7、 α -1 抗胰蛋白

酶、血清淀粉样 P 成分、金属蛋白酶抑制剂 2、肝细胞生长因子、细胞间粘附分子 1、 β -2-糖蛋白 1、白细胞介素-1 β 、中性粒细胞弹性蛋白酶、肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B、白细胞介素-11、组织蛋白酶 D、C-C 基序趋化因子 24、C-X-C 基序趋化因子 6、C-C 基序趋化因子 13、C-X-C 基序趋化因子-1、-2 和 -3、基质溶素、白细胞介素-2 受体 α 链、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 和巨噬细胞集落刺激因子 1 的标记物的测量浓度中一种、两种、三种或更多种。以下是优选的监测实施方案。

[0049] 在优选的监测实施方案中,这些方法包括监测罹患肾功能损伤的受试者的肾状态,并将测定结果与受试者是否出现肾状态变化相关联。例如,可以将测定浓度与阈值相比较。对于阳向标记物,当测定浓度高于阈值时,可以确定受试者肾功能恶化;或者,当测定浓度低于阈值时,可以确定受试者肾功能改善。对于阴向标记物,当测定浓度低于阈值时,可以确定受试者肾功能恶化;或者,当测定浓度高于阈值时,可以确定受试者肾功能改善。

[0050] 在其它优选的监测实施方案中,这些方法包括监测罹患肾功能衰弱的受试者的肾状态,并将测定结果与受试者是否出现肾状态变化相关联。例如,可以将测定浓度与阈值相比较。对于阳向标记物,当测定浓度高于阈值时,可以确定受试者肾功能恶化;或者,当测定浓度低于阈值时,可以确定受试者肾功能改善。对于阴向标记物,当测定浓度低于阈值时,可以确定受试者肾功能恶化;或者,当测定浓度高于阈值时,可以确定受试者肾功能改善。

[0051] 又在其它优选的监测实施方案中,这些方法包括监测罹患急性肾衰竭的受试者的肾状态,并将测定结果与受试者是否出现肾状态变化相关联。例如,可以将测定浓度与阈值相比较。对于阳向标记物,当测定浓度高于阈值时,可以确定受试者肾功能恶化;或者,当测定浓度低于阈值时,可以确定受试者肾功能改善。对于阴向标记物,当测定浓度低于阈值时,可以确定受试者肾功能恶化;或者,当测定浓度高于阈值时,可以确定受试者肾功能改善。

[0052] 在其它另外优选的监测实施方案中,这些方法包括监测因预先存在肾前性、肾性或肾后性 ARF 的一种或多种已知危险因素而有肾功能损伤危险的受试者的肾状态,并将测定结果与受试者是否出现肾状态变化相关联。例如,可以将测定浓度与阈值相比较。对于阳向标记物,当测定浓度高于阈值时,可以确定受试者肾功能恶化;或者,当测定浓度低于阈值时,可以确定受试者肾功能改善。对于阴向标记物,当测定浓度低于阈值时,可以确定受试者肾功能恶化;或者,当测定浓度高于阈值时,可以确定受试者肾功能改善。

[0053] 还在其它的实施方案中,本文中所述评价肾状态的方法是对受试者的肾损伤进行分类的方法;即,确定受试者的肾损伤是肾前性、肾性还是肾后性的;和/或将这些类别进一步细分成子类,如急性肾小管损伤、急性肾小球肾炎、急性肾小管间质肾炎、急性血管性肾病或浸润性疾病;和/或确定受试者发展到特定 RIFLE 阶段的可能性。在这些实施方案中,将测定结果与具体类别和/或子类相关联,所述测定结果例如选自透明质酸、免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 G1、免疫球蛋白 G2、胰岛素样生长因子结合蛋白 7、 α -1 抗胰蛋白酶、血清淀粉样 P 成分、金属蛋白酶抑制剂 2、肝细胞生长因子、细胞间粘附分子 1、 β -2-糖蛋白 1、白细胞介素-1 β 、中性粒细胞弹性蛋白酶、肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B、白细胞介素-11、组织蛋白酶 D、C-C 基序趋化因子 24、C-X-C 基序趋化因子 6、C-C 基序趋化因子 13、C-X-C 基序趋化因子-1、-2 和 -3、基质溶素、白细胞介素-2 受体 α 链、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 和巨噬细胞集落刺激因子 1 的标记物的测量浓度中一种、两种、三种或更多种。

以下是优选的分类实施方案。

[0054] 在优选的分类实施方案中,这些方法包括确定受试者的肾损伤是肾前性、肾性还是肾后性的;和/或将这些类别进一步细分成子类,如急性肾小管损伤、急性肾小球肾炎、急性肾小管间质肾炎、急性血管性肾病或浸润性疾病;和/或确定受试者发展到特定 RIFLE 阶段的可能性,并将测定结果与受试者的损伤分类相关联。例如,可以将测定浓度与阈值相比较,当测定浓度高于阈值时,确定具体的分类;或者,当测定浓度低于阈值时,可以对受试者确定不同的分类。

[0055] 技术人员可采用多种方法得出用于这些方法所需的阈值。例如,可以由正常受试者群通过选择代表在这种正常受试者中测得的肾损伤标记物的第 75、第 85、第 90、第 95 或第 99 百分位的浓度确定所述阈值。或者,阈值可从“患病”的受试者群中确定,如罹患损伤或易感损伤(例如,发展成 ARF 或某些其它临床结果,如死亡、透析、肾移植等)的受试者群体,方式是选择代表在这种受试者中测得的肾损伤标记物的第 75、第 85、第 90、第 95 或第 99 百分位的浓度。在另一替代方案中,阈值可以由同一受试者先前测量的肾损伤标记物确定;即,可以用受试者肾损伤标记物水平的时间变化确定受试者的危险。

[0056] 然而,上述讨论并不意味着暗示必须将本发明的肾损伤标记物与相应的单个阈值相比较。组合测定结果的方法可包括采用多变量逻辑回归、对数线性建模、神经网络分析、n-of-m 分析、决策树分析、计算标记物比例等。这份清单并不意味着有限制性。在这些方法中,可以处理通过组合单个标记物确定的复合结果,如同其本身为标记物;即,可以如本文中为单个标记物所述的那样为复合结果确定阈值,并将单个患者的复合结果与这一阈值相比较。

[0057] 利用 ROC 分析可以使特定的测试或测试组合能够区分两个群。例如,由“第一”亚群和“第二”亚群建立的 ROC 曲线可用于计算一 ROC 曲线,该曲线下方的面积用于衡量测试质量,所述“第一”亚群的日后肾状态易发生一种或多种变化,所述“第二”亚群则不那么易发生。优选地,本文中所述的测试提供的 ROC 曲线面积大于 0.5,优选为至少 0.6,更优选为 0.7,还更优选为至少 0.8,甚至更优选为至少 0.9,最优选为至少 0.95。

[0058] 在某些方面,可将一种或多种肾损伤标记物或这种标记物的复合物的测定浓度作为连续变量处理。例如,可将任何具体的浓度转换成受试者日后出现肾功能衰弱、出现损伤、分类等的相应概率。又在另一替代方案中,阈值可提供在将受试者群分为“多个群体(bins)”时可接受的特异性与敏感性水平,如分为“第一”亚群(例如,易于发生日后肾状态的一种或多种变化、发生损伤、分类等的亚群)和不那么易于发生上述情况的“第二”亚群。通过一种或多种以下测试精确度的测量选择阈值,以将第一群与第二群分离:

[0059] 比值比大于 1,优选为至少约 2 或更大,或约 0.5 或更小,更优选为至少约 3 或更大,或约 0.33 或更小,还更优选为至少约 4 或更大,或约 0.25 或更小,甚至更优选为至少约 5 或更大,或约 0.2 或更小,最优选为至少约 10 或更大,或约 0.1 或更小;

[0060] 特异性大于 0.5,优选为至少约 0.6,更优选为至少约 0.7,还更优选为至少约 0.8,甚至更优选为至少约 0.9,最优选为至少约 0.95,相应的敏感性大于 0.2,优选为大于约 0.3,更优选为大于约 0.4,还更优选为至少约 0.5,甚至更优选为约 0.6,又更优选为大于约 0.7,还更优选为大于约 0.8,更优选为大于约 0.9,最优选为大于约 0.95;

[0061] 敏感性大于 0.5,优选为至少约 0.6,更优选为至少约 0.7,还更优选为至少约 0.8,

甚至更优选为至少约 0.9, 最优选为至少约 0.95, 相应的特异性大于 0.2, 优选为大于约 0.3, 更优选为大于约 0.4, 还更优选为至少约 0.5, 甚至更优选为约 0.6, 又更优选为大于约 0.7, 还更优选为大于约 0.8, 更优选为大于约 0.9, 最优选为大于约 0.95;

[0062] 至少约 75% 敏感性与至少约 75% 特异性的组合;

[0063] 阳性概率比 (计算为敏感性 / (1 - 特异性)) 大于 1, 至少约 2, 更优选为至少约 3, 还更优选为至少约 5, 最优选为至少约 10; 或

[0064] 阴性概率比 (计算为 (1 - 敏感性) / 特异性) 小于 1, 小于或等于约 0.5, 更优选为小于或等于约 0.3, 最优选为小于或等于约 0.1。

[0065] 在任何上述测量情况下的术语“约”指给定测量值 $\pm 5\%$ 。

[0066] 多阈值也可用于评估受试者的肾状态。例如, 可将“第一”亚群 (易于发生日后肾状态的一种或多种变化、出现损伤、分类等) 与“第二”亚群 (不那么易于发生上述情况) 合并成单组。然后将这一组细分成三个或更多个等份 (称为三分位数、四分位数、五分位数等, 取决于细分的次数)。对受试者根据归属的细分组确定比值比。如果考虑三分位, 则最低或最高三分位可用作比较其它细分的参考。指定这一参考细分的比值比为 1。相对于该第一个三分位来确定第二个三分位的比值比。即, 与第一个三分位中的某人相比, 第二个三分位中的某人日后罹患肾状态的一或多种变化的可能性大三倍。还相对于该第一个三分位来确定第三个三分位的比值比。

[0067] 在某些实施方案中, 测定方法是免疫测定法。用于这种测定的抗体特异性地结合所关注的全长肾损伤标记物, 并且也可结合一种或多种其“相关”的多肽, 该术语将于下文中定义。许多免疫测定形式是本领域技术人员已知的。优选的体液样本选自尿、血液、血清、唾液、眼泪和血浆。

[0068] 不应将上述方法步骤解释成意指将肾损伤标记物测定结果孤立地用于本文所述的方法中。而是, 本文所述的方法中可以包括别的变量或其它临床标识物。例如, 危险分级、诊断、分类、监测等方法可将测定结果与对受试者测定的一个或多个变量组合, 所述变量选自人口统计信息 (例如, 体重、性别、年龄、种族)、病史 (例如, 家族病史、手术类型、预先存在的疾病, 如动脉瘤、充血性心力衰竭、子痫前期、子痫、糖尿病、高血压、冠状动脉疾病、蛋白尿、肾功能不全或败血症; 毒素接触类型, 如接触 NSAID、环孢菌素、他克莫司、氨基糖甙类、膦甲酸、乙二醇、血红蛋白、肌红蛋白、异环磷酰胺、重金属、甲氨蝶呤、不透射线的造影剂或链脲佐菌素)、临床变量 (例如, 血压、体温、呼吸率)、危险评分 (APACHE 评分、PREDICT 评分、UA/NSTEMI 的 TIMI 危险评分、Framingham 危险评分、Thakar 等人 (J. Am. Soc. Nephrol. 16:162-68, 2005)、Mehran 等人 (J. Am. Coll. Cardiol. 44:1393-99, 2004)、Wijeysundera 等人 (JAMA 297:1801-9, 2007)、Goldstein 和 Chawla (Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 5:943-49, 2010) 或 Chawla 等人 (Kidney Intl. 68:2274-80, 2005) 的危险评分)、肾小球滤过率、估计肾小球滤过率、尿产率、血清或血浆肌酐浓度、尿肌酐浓度、钠排泄分数、尿钠浓度、尿肌酐与血清或血浆肌酐之比、尿比重、尿渗透压、尿液尿素氮与血浆尿素氮之比、血浆 BUN 与肌酐之比、以尿钠 / (尿肌酐 / 血浆肌酐) 计算的肾衰竭指数、血清或血浆中性粒细胞明胶酶 (NGAL) 浓度、尿 NGAL 浓度、血清或血浆胱抑素 C 浓度、血清或血浆肌钙蛋白浓度、血清或血浆 BNP 浓度、血清或血浆 NTproBNP 浓度和血清或血浆 proBNP 浓度。可与一种或多种肾损伤标记物测定结果组合的其它肾功能的测量描述于下文和 Harrison's

Principles of Internal Medicine(第17版, McGraw Hill, New York, 第1741-1830页)及 Current Medical Diagnosis&Treatment 2008(第47版, McGraw Hill, New York, 第785-815页)中,上述每个文献据此以引用的方式全文并入。

[0069] 当测量一种以上标记物时,单个标记物可在同时获得的样本中进行测量,或者可以由不同时间(例如,较早或较晚)获得的样本进行测定。也可以对相同或不同的体液样本测量单个标记物。例如,可以在血清或血浆样本中测量一种肾损伤标记物,并在尿样中测量另一种肾损伤标记物。此外,确定可能性可以将单个肾损伤标记物测定结果与一个或多个别的变量中的时间变化相组合。

[0070] 在各相关方面中,本发明还涉及进行本文中所述方法的装置和试剂盒。合适的试剂盒包含足以进行所述肾损伤标记物的至少之一的测定的试剂连同进行所述阈值比较的说明书。

[0071] 在某些实施方案中,进行这种测定的试剂提供在测定装置中,并且这种测定装置可包括在这种试剂盒中。优选的试剂可包括一种或多种固相抗体,固相抗体包括检测与固体载体结合的预期生物标记物靶的抗体。在夹心免疫测定的情况下,这种试剂还可以包括一种或多种以可检测方式标记的抗体,以可检测方式标记的抗体包括检测预期生物标记物靶的抗体,所述预期生物标记物靶与可检测的标记物结合。可作为测定装置的一部分提供的其它可选元件在下文描述。

[0072] 可检测的标记物可包含自身可检测的分子(例如,荧光部分、电化学标记物、ec1(电化学发光)标记物、金属螯合物、胶体金属颗粒等)以及可通过产生可检测的反应产物(例如,酶,如辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶等)或通过使用自身可被检测的特异性结合分子(例如,与第二抗体结合的标记抗体、生物素、地高辛、麦芽糖、寡聚组氨酸、2,4-二硝基苯、苯基砷酸盐、ssDNA、dsDNA等)而被间接检测的分子。

[0073] 可利用本领域中熟知的各种光学、声学 and 电化学方法来进行由信号发生元件产生信号。检测模式的实例包括荧光、放射化学检测、反射、吸收、电流分析法、电导、阻抗、干涉法、椭圆光度法等。在这些方法的某些中,使固相抗体连接于转换器(例如,衍射光栅、电化学传感器等)以产生信号,而在其它方法中,由在空间上与固相抗体分开的转换器(例如,使用激发光源和光检测器的荧光计)产生信号。这份清单并不意味着是限制性的。也可使用基于抗体的生物传感器来确定分析物的存在或数量,其任选可不再需要标记的分子。

具体实施方式

[0074] 本发明涉及通过测量一种或多种肾损伤标记物对罹患肾功能损伤、肾功能衰弱和/或急性肾衰竭或具有罹患上述疾病危险的受试者进行诊断、鉴别诊断、危险分级、监测、分类和确定治疗方案的方法及组合物。在各种实施方案中,将透明质酸、免疫球蛋白A、免疫球蛋白G1、免疫球蛋白G2、胰岛素样生长因子结合蛋白7、 α -1抗胰蛋白酶、血清淀粉样P成分、金属蛋白酶抑制剂2、肝细胞生长因子、细胞间粘附分子1、 β -2-糖蛋白1、白细胞介素-1 β 、中性粒细胞弹性蛋白酶、肿瘤坏死因子受体超家族成员11B、白细胞介素-11、组织蛋白酶D、C-C基序趋化因子24、C-X-C基序趋化因子6、C-C基序趋化因子13、C-X-C基序趋化因子-1、-2和-3、基质溶素、白细胞介素-2受体 α 链(P01589)、胰岛素样生长因子结合蛋白3和巨噬细胞集落刺激因子1或与其相关的一种或多种标记物彼此间和/或与一或

多种其他标记物或临床标识物组合,并将该组合与受试者的肾状态相关联。

[0075] 对于本文件来说,应用以下定义:

[0076] 如本文中所用,“肾功能损伤”是测量的肾功能的急剧的(14天内,优选7天内,更优选72小时内,还更优选48小时内)可测量的下降。这种损伤可通过例如肾小球滤过率或估计GFR的减小、排尿量的减少、血清肌酐的增加、血清胱抑素C的增加、对肾替代疗法的需求等进行识别。“肾功能的改善”是测量的肾功能的急剧的(14天内,优选7天内,更优选72小时内,还更优选48小时内)可测量的提高。测量和/或估计GFR的优选方法在下文中描述。

[0077] 如本文中所用,“肾功能衰弱”是通过大于或等于0.1mg/dL($\geq 8.8 \mu\text{mol/L}$)的血清肌酐的绝对增加、大于或等于20%(基线的1.2倍)的血清肌酐的百分比增加或排尿量的减少(文献记载的少尿为每小时不到0.5ml/kg)确认的肾功能的急剧(14天内,优选7天内,更优选72小时内,还更优选48小时内)下降。

[0078] 如本文中所用,“急性肾衰竭”或“ARF”是通过大于或等于0.3mg/dl($\geq 26.4 \mu\text{mol/l}$)的血清肌酐的绝对增加、大于或等于50%(基线的1.5倍)的血清肌酐的百分比增加或排尿量的减少(文献记载的至少6小时的少尿为每小时不到0.5ml/kg)确认的肾功能的急剧(14天内,优选7天内,更优选72小时内,还更优选48小时内)下降。这一术语和“急性肾损伤”或“AKI”同义。

[0079] 以下是本发明所用标记物清单。如适用,括号内显示人类前体的Swiss-Prot登录号:

[0080] 透明质酸(非多肽抗原)、免疫球蛋白A、免疫球蛋白G1、免疫球蛋白G2、胰岛素样生长因子结合蛋白7(Q16270)、 α -1抗胰蛋白酶(P01009)、血清淀粉样P成分(P02743)、金属蛋白酶抑制剂2(P16035)、肝细胞生长因子(P14210)、 β -2-糖蛋白1(P02749)、白细胞介素-1 β (P01584)、细胞间粘附分子1(P05362)、中性粒细胞弹性蛋白酶(P08246)、肿瘤坏死因子受体超家族成员11B(O00300)、白细胞介素-11(P20809)、组织蛋白酶D(P07339)、C-C基序趋化因子24(O00175)、C-X-C基序趋化因子6(P80162)、C-C基序趋化因子13(Q99616)、C-X-C基序趋化因子-1(P09341)、-2(P19875)和-3(P19876)、基质溶素(P09237)、白细胞介素-2受体 α 链(P01589)、胰岛素样生长因子结合蛋白3(P17936)、巨噬细胞集落刺激因子1(P09603)。

[0081] 如文中所用,关于标记物的引述指衍生自标记物前体的生物样本中存在的一种或多种多肽,并且当标记物确定存在于样本中时,其长度足以在特异性结合测定中检测到。在免疫测定中,此通常意指具有至少8个氨基酸(典型表位的长度)的多肽。技术人员了解通常将蛋白以翻译后方式加工进入具有生物活性的“成熟”多肽中。技术人员也了解获自特异性结合测定(例如,免疫测定)的信号是一种或多种结合物种(例如,抗体)与衍生自靶标生物分子(即分析物)的含有抗体结合的必要表位的那些多肽之间形成复合物的结果。

[0082] 虽然所述测定可检测全长生物标记物并且将测定结果表示为所关注生物标记物的浓度,但测定信号实际上是样品中存在的所有该等“免疫反应性”多肽的结果。例如,在C-X-C基序趋化因子-1、-2和-3情况下,序列同一性足以利用检测C-X-C基序趋化因子-1(P09341)、C-X-C基序趋化因子-2(P19875)和C-X-C基序趋化因子-3(P19876)中每一个的测定。生物标记物的表达也可通过不同于免疫测定的方法确定,包含蛋白测定(例

如斑点杂交、蛋白印记、色谱法、质谱等)与核酸测定(mRNA 定量)。此列表并不意味限制。优选地,本发明所用的测定检测成熟标记物;意指在不含其分泌信号序列的可溶蛋白情况下,以及在膜蛋白(其可溶形式)标记物情况下。

[0083] 如本文中所用,术语“将信号与分析物的存在或数量相关联”反映的是这种理解。一般通过使用由已知浓度的所关注的分析物计算的标准曲线将测定信号与分析物的存在或数量相关联。当术语如本文中所用,如果测定可产生指示生理相关浓度的分析物的存在或数量的可检测信号,则将测定“设定成检测”分析物。因为抗体表位有大约 8 个氨基酸,所以设定成检测所关注的标记物的免疫测定也检测与标记物序列相关的多肽,只要这些多肽含有与测定所用的抗体结合所必需的表位。本文中关于生物标记物所用的术语“相关标记物”(如本文中所述的肾损伤标记物之一)指特定标记物或其生物合成母体的一种或多种片段、变体等,其可作为标记物本身的替代物或单独的生物标记物进行检测。该术语也指衍生自生物标记物前体与别的物质(如结合蛋白、受体、肝素、脂质、糖等)复合的生物样本中存在的一种或多种多肽。

[0084] 如本文中所用的术语“阳向”标记物指相对于未罹患疾病或病症的受试者来说,在罹患该疾病或病症的受试者中确定升高的标记物。如本文中所用的术语“阴向”标记物指相对于未罹患疾病或病症的受试者来说,在罹患该疾病或病症的受试者中确定降低的标记物。

[0085] 如本文中所用的术语“受试者”指人或非人类生物体。因此,本文中所述的方法和组合物适用于人和动物的疾病。此外,虽然受试者优选为活生物体,但本文中所述的发明也可用于死后分析。优选的受试者是人,最优选的是“患者”,本文中所述的“患者”是指接受疾病或病症的医疗护理的活人。这包括未患所确定的疾病而正进行病理体征研究的人。

[0086] 优选地,测量样本中的分析物。这种样本可得自受试者,或可得自旨在提供给受试者的生物材料。例如,样本可得自对可能移植到受试者当中而进行评价的肾,分析物测量用于评价肾预先存在的损害。优选的样本是体液样本。

[0087] 如本文中所述的术语“体液样本”指出于诊断、预后、分类或评价所关注的受试者(如患者或移植捐赠者)的目的而获得的体液样本。在某些实施方案中,可出于确定进行中的病症的结果或治疗方案对病症的影响的目的而获得这种样本。优选的体液样本包括血液、血清、血浆、脑脊液、尿液、唾液、痰和胸腔积液。此外,本领域技术人员将意识到,某些体液样本在分馏或纯化步骤后(例如,将全血分离成血清或血浆组分)更易于分析。

[0088] 如本文中所述术语“诊断”指技术人员可估计和/或确定患者是否罹患给定疾病或病症的机率(“可能性”)的方法。在本发明的情况下,“诊断”包括使用对本发明的肾损伤标记物的测定的结果,最优选为免疫测定的结果,任选连同其它临床特征一起,以实现获得并测定了样本的受试者的急性肾损伤或 ARF 的诊断(即,是否出现)。诊断得以“确定”并不意味着诊断是 100%准确的。许多生物标记物可指示多种病症。熟练的临床医生不使用信息缺乏的生物标记物结果,而是将测试结果与其它临床标识物一起使用来得出诊断。因此,在预定诊断阈值一侧上的测定生物标记物水平相对于在预定诊断阈值另一侧上的测定水平表示受试者出现疾病的可能性更大。

[0089] 类似地,预后危险表示出现给定过程或结果的概率(“可能性”)。预后指标水平或预后指标水平的变化(其又与发病概率的增加有关,例如肾功能恶化、日后 ARF 或死亡)

被认为是“表示”患者出现不利结果的“可能性增加”。

[0090] 标记物测定

[0091] 通常,免疫测定涉及使含有或怀疑含有所关注的生物标记物的样本与至少一种特异性结合生物标记物的抗体接触。然后产生表示通过样本中的多肽与抗体的结合所形成的复合物的存在或数量的信号。然后将信号与样本中生物标记物的存在或数量相关联。检测和分析生物标记物的多种方法和装置是技术人员熟知的。参见例如美国专利 6,143,576、6,113,855、6,019,944、5,985,579、5,947,124、5,939,272、5,922,615、5,885,527、5,851,776、5,824,799、5,679,526、5,525,524 与 5,480,792, 和 The Immunoassay Handbook, David Wild, ed. Stockton Press, New York, 1994, 上述每个文献据此以引用的方式全文并入,包括所有的表格、附图和权利要求。

[0092] 本领域中已知的测定装置和方法可在各种夹心、竞争或非竞争性测定形式中利用标记的分子以产生与所关注的生物标记物的存在或数量相关的信号。合适的测定形式还包括色谱法、质谱法和蛋白质“印迹”法。另外,可使用某些方法和装置(如生物传感器和光学免疫测定)来确定分析物的存在或数量,无需标记的分子。参见例如美国专利 5,631,171 和 5,955,377, 上述每个专利文献据此以引用的方式全文并入,包括所有表格、附图和权利要求。本领域技术人员也会认识到,自动仪表装置(包括但不限于 Beckman ACCESS®、Abbott AXSYM®、Roche ELECSYS®、Dade Behring STRATUS® 系统)属于能够进行免疫测定的免疫测定分析仪。但可利用任意合适的免疫测定,例如酶联免疫测定(ELISA)、放射免疫测定(RIA)、竞争结合测定等。

[0093] 可将抗体或其它多肽固定在多种固体载体上以用于测定。可用于固定特异性结合成员的固相包括在固相结合测定中开发和/或用作固相的那些。合适固相的实例包括膜过滤器、基于纤维素的纸、珠(包括聚合、乳胶和顺磁性颗粒)、玻璃、硅片、微粒、纳米粒子、TentaGel、AgroGel、PEGA 凝胶、SPOCC 凝胶和多孔板。可以通过将抗体或多种抗体以阵列的形式涂覆在固体载体上制备测定条。然后将该测定条浸入测试样本中,然后通过洗涤和检测步骤快速处理,以产生可测量的信号,如染色斑点。抗体或其它多肽可通过直接配合至测定装置表面或通过间接结合而结合至测定装置的特定区域。在后一种情况的一个实施例中,可将抗体或其它多肽固定在颗粒或其它固体载体上,并且该固体载体固定至装置表面。

[0094] 生物测定需要检测方法,量化结果的最常用的方法之一是将可检测的标记物配合至对所研究的生物系统中的组分之一具有亲和力的蛋白质或核酸。可检测的标记物可包括自身可检测的分子(例如,荧光部分、电化学标记物、金属螯合物等)以及可通过产生可检测的反应产物(例如,酶,如辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶等)或通过自身可检测的特异性结合分子(例如,生物素、地高辛、麦芽糖、寡聚组氨酸、2,4-二硝基苯、苯基砷酸盐、ssDNA、dsDNA 等)而被间接检测的分子。

[0095] 制备固相和可检测的标记物配合物通常包括使用化学交联剂。交联试剂含有至少两个反应性基团,且通常分为同官能交联剂(含相同的反应性基团)和异官能交联剂(含不相同的反应性基团)。通过胺、巯基偶合或非特异性反应的同双官能交联剂可购自多个商业来源。马来酰亚胺、烷基和芳基卤化物、 α -卤代酰基和吡啶基二硫化物是硫醇反应性基团。马来酰亚胺、烷基和芳基卤化物和 α -卤代酰基与巯基反应形成硫醚键,而吡啶基二硫化物与巯基反应产生混合二硫化物。吡啶基二硫化物产物是可裂解的。亚氨酸酯也非常适

用于蛋白质-蛋白质交联。多种异双官能交联剂(各结合了用于成功配合的不同属性)是市售的。

[0096] 在某些方面,本发明提供用于分析所述肾损伤标记物的试剂盒。该试剂盒包含用于分析至少一个测试样本的试剂,该测试样本包含至少一种抗体肾损伤标记物。该试剂盒还可包括进行本文中所述的一种或多种诊断和/或预后关联的装置和说明书。优选的试剂盒包含用于对分析物进行夹心测定的抗体对或对分析物进行竞争性测定的标记物质。优选地,抗体对包含与固相配合的第一抗体和与可检测的标记物配合的第二抗体,其中第一和第二抗体各自结合肾损伤标记物。最优选地,各抗体是单克隆抗体。关于使用试剂盒和进行关联的说明书的形式可以是标签,其是指在制造、运输、销售或使用期间的任一时刻附属于或另随附于试剂盒的任何书面或记录材料。例如,术语标签包括了广告传单和小册子、包装材料、说明书、录音带或录像带、计算机磁盘和直接印在试剂盒上的字迹。

[0097] 抗体

[0098] 如本文中所用,术语“抗体”是指衍生自、仿效或基本上由免疫球蛋白基因或多种免疫球蛋白基因或其片段编码的能够特异性结合抗原或表位的肽或多肽。参见例如 Fundamental Immunology, 第三版, W.E. Paul 编著, Raven Press, N. Y. (1993); Wilson (1994); J. Immunol. Methods 175:267-273; Yarmush (1992) J. Biochem. Biophys. Methods 25:85-97。术语抗体包括抗原结合部分,即保留结合抗原能力的“抗原结合位点”(例如,片段、子序列、互补决定区(CDR)),包括(i) Fab 片段,由 VL、VH、CL 和 CH1 域组成的单价片段;(ii) F(ab')₂ 片段,包含在铰链区由二硫桥连接的两个 Fab 片段的二价片段;(iii) 由 VH 和 CH1 域组成的 Fd 片段;(iv) 由单臂抗体的 VL 和 VH 域组成的 Fv 片段;(v) dAb 片段(Ward 等, Nature 341:544-546 (1989)), 由 VH 域组成;和(vi) 孤立的互补决定区(CDR)。单链抗体也以引用的方式包括在术语“抗体”中。

[0099] 本技术熟知测定中作为结合物种的抗体替代物。此等包括特定标靶的天然受体、适体,等。适体是结合特定标靶分子的寡核酸或肽分子。适体通常是从大型随机序列池中选择产生,但也存在天然适体。含有修饰性核苷酸的高亲和性适体赋予配体改良的特征,例如改良的活体内稳定性或改良的递送特性。该等修饰实例包含核糖和/或磷酸和/或碱位置的化学取代,并可包含氨基酸侧链官能化。例如,适体实例描述在 Ostroff 等人, J. Proteomics 73:649-66, 2010; DiGiusto 等人, ChemBioChem 7:535-44, 2006; Miyakawa 等人, RNA 14:1154-63, 2008; Charlton 等人, Biochemistry 36:3018-26, 1997; Gold 等人, Nature Precedings;hdl:10101/npre.2010.4538.1, 2010 中。

[0100] 本文中所述的测定中所用的抗体或其他结合部分优先地与本发明的肾损伤标记物特异性结合。术语“特异性结合”并非旨在表明抗体专门与其预期的靶标结合,因为如上所述,抗体与显示抗体结合表位的任何多肽结合。而是,如果抗体对其预期的靶标的亲和力比其对不显示适当表位的非靶标分子的亲和力大约 5 倍,则抗体“特异性结合”。优选地,抗体对靶标分子的亲和力是其对非靶标分子亲和力的至少约 5 倍,优选为 10 倍,更优选为 25 倍,甚至更优选为 50 倍,最优选为 100 倍或更多。在优选的实施方案中,优选的抗体的结合亲和力为至少约 10^7M^{-1} , 优选为约 10^8M^{-1} 至约 10^9M^{-1} 、约 10^9M^{-1} 至约 10^{10}M^{-1} 或约 10^{10}M^{-1} 至约 10^{12}M^{-1} 。

[0101] 按 $K_d = k_{\text{off}}/k_{\text{on}}$ 计算亲和力(k_{off} 是解离速率常数, k_{on} 是缔合速率常数, K_d 是平

衡常数)。可通过在平衡时测量不同浓度(c)下标记的配体的结合分数(r)来确定亲和力。利用 Scatchard 等式: $r/c = K(n-r)$ 对数据进行作图;其中 r = 平衡时每摩尔受体的结合配体的摩尔数;c = 平衡时游离配体浓度;K = 平衡缔合常数;n = 配体结合位点数/受体分子。通过作图分析,将 r/c 绘于 Y-轴,将 r 绘于 X-轴上,由此制得 Scatchard 图。通过 Scatchard 分析测定抗体亲和力是本领域中熟知的。参见例如 van Erp 等, J. Immunoassay 12:425-43, 1991; Nelson and Griswold, Comput. Methods Programs Biomed. 27:65-8, 1988。

[0102] 术语“表位”是指能够与抗体特异性结合的抗原决定簇。表位通常由分子的化学活性表面基团组成,如氨基酸或糖侧链,并且通常具有特定的三维结构特征以及特定的电荷特征。构象和非构象表位的区别在于在变性溶剂存在的情况下与前者而非后者的结合消失。

[0103] 许多出版物中讨论了利用噬菌体展示技术来产生和筛选用于与选定分析物结合的多肽库。参见例如 Cwirla 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 6378-82, 1990; Devlin 等, Science 249, 404-6, 1990, Scott 和 Smith, Science 249, 386-88, 1990; 和 Ladner 等, 美国专利 No. 5, 571, 698。噬菌体展示法的基本概念是建立编码待筛选多肽的 DNA 与多肽之间的物理缔合。这种物理缔合由噬菌体颗粒提供, 该噬菌体颗粒将多肽显示为包围编码多肽的噬菌体基因组的衣壳的一部分。多肽与其基因物质间的物理缔合的建立允许同时群集筛选非常大量的带有不同多肽的噬菌体。展示对靶标具有亲和力的多肽的噬菌体结合至靶标, 并且这些噬菌体通过对靶标的亲和力的筛选得到富集。由这些噬菌体展示的多肽的种类可由其各自的基因组来确定。采用这些方法, 于是可通过常规的手段大量合成确认对所需靶标具有结合亲和力的多肽。参见例如美国专利 No. 6, 057, 098, 该专利据此以引用的方式全文并入, 包括所有表格、附图和权利要求。

[0104] 然后可以对由这些方法产生的抗体进行选择, 方式是首先通过与所关注的纯化多肽的亲和力和特异性进行筛选, 如有需要, 将结果与抗体同期期望排除结合的多肽的亲和力和特异性相比较。筛选步骤可涉及将纯化的多肽固定在微量滴定板的单独孔中。然后将含潜在抗体或抗体组的溶液置入各自的微量滴定孔中并温育约 30 分钟至 2 小时。然后清洗微量滴定孔并将标记的二级抗体(例如, 如果培养的抗体是小鼠抗体, 则为与碱性磷酸酶配合的抗小鼠抗体)添加至孔中并温育约 30 分钟, 然后清洗。将底物加入孔中, 在对固定多肽的抗体存在之处出现颜色反应。

[0105] 然后, 在选定的测定设计中可以对如此确定的抗体进一步分析亲和力和特异性。在靶蛋白质免疫测定的开发中, 纯化的靶蛋白质用作标准物, 用其判断使用已选定抗体的免疫测定的敏感性和特异性。因为各种抗体的结合亲和力可能会有所不同; 某些抗体对(例如, 在夹心测定中)可能会在空间上彼此干扰等, 所以抗体的测定性能是比抗体的绝对亲和力和特异性更重要的量度。

[0106] 测定关联

[0107] 本文中关于生物标记物使用所用的术语“相关联”是指将患者的生物标记物的存在或数量与已知罹患或已知有罹患给定病症危险的人或已知不患有给定病症的人的生物标记物的存在或数量进行比较。通常, 采取的形式是将生物标记物浓度形式的测定结果与选择表示疾病是否发生或一些日后结果的可能性的预定阈值进行比较。

[0108] 选择诊断阈值涉及（除别的以外）考虑疾病的概率、不同测试阈值下真假诊断的分布和基于诊断对治疗（或治疗失败）后果的估计。例如，当考虑施用高度有效且危险水平低的特定疗法时，需要进行的测试很少，因为临床医师可接受相当的诊断不确定性。另一方面，在治疗选项有效性不高和危险性较大的情况下，临床医师往往需要更程度的诊断确定性。因此，选择诊断阈值时涉及成本 / 效益分析。

[0109] 可以多种方式确定合适的阈值。例如，利用心肌钙蛋白诊断急性心肌梗塞的一个建议诊断阈值是见于正常群体中的浓度的第 97.5 百分位。另一方法是查看同一患者的系列样本，其中先前的“基线”结果用于监测生物标记物水平的时间变化。

[0110] 也可采用群体研究来选择判定阈值。源自二战期间开发用于雷达图像分析和 ROC 分析的信号检测理论领域的接收器操作特征（“ROC”）常用于选择能最好地区分“患病”亚群与“未患病”亚群的阈值。当人测试为阳性但实际上未患病时，这种情况下出现的是假阳性。另一方面，当人测试为阴性时，表明其是健康的，而实际上却是患病的，出现的是假阴性。为绘制 ROC 曲线，随着判定阈值的连续变化，确定真阳性率（TPR）和假阳性率（FPR）。因为 TPR 相当于敏感性，FPR 等于 1-特异性，所以有时称 ROC 图为敏感性与（1-特异性）的关系图。理想的测试在 ROC 曲线下的面积为 1.0；随机测试的面积为 0.5。选择阈值以提供可接受的特异性和敏感性水平。

[0111] 在这种情况下，“患病”意指具有一种特征的群体（存在疾病或病症或出现一些结果），“未患病”意指没有该特征的群体。虽然单个判定阈值是这种方法的最简单应用，但可使用多个判定阈值。例如，低于第一阈值，可以相对高的置信度确定疾病的不存在，高于第二阈值，也可以相对高的置信度确定疾病的存在。介于两阈值之间可视为不确定。这实质上仅是示例性的。

[0112] 除比较阈值外，将测定结果与患者分类（是否出现疾病、结果的可能性等）相关联的其它方法包括决策树、规则集、贝叶斯（Bayesian）方法和神经网络方法。这些方法可产生代表受试者归属多个分类中的一个分类的程度的概率值。

[0113] 测试精度的量度可按 Fischer 等，Intensive Care Med. 29:1043-51, 2003 中所述获得，并用于确定给定生物标记物的有效性。这些量度包括敏感性和特异性、预测值、概率比、诊断比值比和 ROC 曲线面积。ROC 图的曲线下面积（“AUC”）等于分级器分级到随机选择的阳性例高于随机选择的阴性例的概率。ROC 曲线下的面积可认为等同于 Mann-Whitney U 测试（该测试所测试的是在所考虑的两组中所得到的分数之间的中值差，如果所述组是连续数据组的话）或等同于 Wilcoxon 分级测试。

[0114] 如上所述，合适的测试可显示这些不同测量的一种或多种以下结果：特异性大于 0.5，优选为至少 0.6，更优选为至少 0.7，还更优选为至少 0.8，甚至更优选为至少 0.9，最优选为至少 0.95，相应的敏感性大于 0.2，优选为大于 0.3，更优选为大于 0.4，还更优选为至少 0.5，甚至更优选为 0.6，再更优选为大于 0.7，还更优选为大于 0.8，更优选为大于 0.9，最优选为大于 0.95；敏感性大于 0.5，优选为至少 0.6，更优选为至少 0.7，还更优选为至少 0.8，甚至更优选为至少 0.9，最优选为至少 0.95，相应的特异性大于 0.2，优选为大于 0.3，更优选为大于 0.4，还更优选为至少 0.5，甚至更优选为 0.6，再更优选为大于 0.7，还更优选为大于 0.8，更优选为大于 0.9，最优选为大于 0.95；至少 75%敏感性与至少 75%特异性组合；ROC 曲线面积大于 0.5，优选为至少 0.6，更优选为 0.7，还更优选为至少 0.8，甚至更优

选为至少 0.9, 最优选为至少 0.95; 比值比不同于 1, 优选为至少约 2 或更大或约 0.5 或更小, 更优选为至少约 3 或更大或约 0.33 或更小, 还更优选为至少约 4 或更大或约 0.25 或更小, 甚至更优选为至少约 5 或更大或约 0.2 或更小, 最优选为至少约 10 或更大或约 0.1 或更小; 阳性概率比 (计算为敏感性 / (1 - 特异性)) 大于 1, 至少为 2, 更优选为至少 3, 还更优选为至少 5, 最优选为至少 10; 和或阴性概率比 (计算为 (1 - 敏感性) / 特异性) 小于 1, 小于或等于 0.5, 更优选为小于或等于 0.3, 最优选为小于或等于 0.1。

[0115] 别的临床标志物可与本发明的肾损伤标记物测定结果相组合。这些包括与肾状态相关的其它生物标记物。实例包括以下 (列举的是常见生物标记物名称, 接着是该生物标记物或其母体的 Swiss-Prot 登录号): 肌动蛋白 (P68133); 腺苷脱氨酶结合蛋白 (DPP4, P27487); α -1- 酸糖蛋白 1 (P02763); α -1- 微球蛋白 (P02760); 白蛋白 (P02768); 血管紧张素原酶 (肾素, P00797); 膜联蛋白 A2 (P07355); β - 葡萄糖醛酸酶 (P08236); B-2- 微球蛋白 (P61679); β - 半乳糖苷酶 (P16278); BMP-7 (P18075); 脑利钠肽 (proBNP、BNP-32、NTproBNP; P16860); 钙结合蛋白 β (S100- β , P04271); 碳酸酐酶 (Q16790); 酪蛋白激酶 2 (P68400); 组织蛋白酶 B (P07858); 铜蓝蛋白 (P00450); 簇蛋白 (P10909); 补体 C3 (P01024); 富含半胱氨酸的蛋白 (CYR61, 000622); 细胞色素 C (P99999); 表皮生长因子 (EGF, P01133); 内皮素 -1 (P05305); 核外体胎球蛋白 -A (P02765); 脂肪酸结合蛋白, 心脏 (FABP3, P05413); 脂肪酸结合蛋白, 肝脏 (P07148); 铁蛋白 (轻链, P02793; 重链 P02794); 果糖 -1, 6- 二磷酸酶 (P09467); GRO- α (CXCL1, P09341); 生长激素 (P01241); 肝细胞生长因子 (P14210); 胰岛素样生长因子 I (P01343); 免疫球蛋白 G; 免疫球蛋白轻链 (Kappa 和 Lambda); 干扰素 γ (P01308); 溶菌酶 (P61626); 白介素 -1 α (P01583); 白介素 -2 (P60568); 白介素 -4 (P60568); 白介素 -9 (P15248); 白介素 -12p40 (P29460); 白介素 -13 (P35225); 白介素 -16 (Q14005); L1 细胞粘附分子 (P32004); 乳酸脱氢酶 (P00338); 亮氨酸氨基肽酶 (P28838); 安眠蛋白 A- α 亚单元 (Q16819); 安眠蛋白 A- β 亚单元 (Q16820); 中期因子 (P21741); MIP2- α (CXCL2, P19875); MMP-2 (P0825); MMP-9 (P14780); 神经生长因子 -1 (095631); 中性内肽酶 (P08473); 骨桥蛋白 (P10451); 肾乳头抗原 1 (RPA1); 肾乳头抗原 2 (RPA2); 视黄醇结合蛋白 (P09455); 核糖核酸酶; S100 钙结合蛋白 A6 (P06703); 血清淀粉样 P 成分 (P02743); 钠 / 氢交换子亚型 (NHE3, P48764); 精脒 / 精胺 N1- 乙酰转移酶 (P21673); TGF- β 1 (P01137); 转铁蛋白 (P02787); 三叶因子 3 (TFF3, Q07654); Toll 样蛋白 4 (000206); 总蛋白; 肾小管间质肾炎抗原 (Q9UJW); 尿调蛋白 (Tamm-Horsfall 蛋白, P07911)。

[0116] 出于危险分级的目的, 脂联素 (Q15848); 碱性磷酸酶 (P05186); 氨基肽酶 N (P15144); 钙结合蛋白 D28k (P05937); 胱抑素 C (P01034); F1FO ATP 酶的 8 亚单元 (P03928); γ - 谷氨酰转移酶 (P19440); GST α (α - 谷胱甘肽 -S- 转移酶, P08263); GST π (π - 谷胱甘肽 -S- 转移酶 P; GST class- π ; P09211); IGFBP-1 (P08833); IGFBP-2 (P18065); IGFBP-6 (P24592); 整合膜蛋白 1 (Itm1, P46977); 白介素 -6 (P05231); 白介素 -8 (P10145); 白介素 -18 (Q14116); IP-10 (10kDa 干扰素 - γ - 诱导蛋白, P02778); IRPR (IFRD1, 000458); 异戊酰基-CoA 脱氢酶 (IVD, P26440); I-TAC/CXCL11 (014625); 角蛋白 19 (P08727); Kim-1 (A 型肝炎病毒细胞受体 1, 043656); L- 精氨酸: 甘氨酸脒基转移酶 (P50440); Leptin (P41159); Lipocalin2 (NGAL, P80188); C-C 基序趋化因子

2(P13500);MIG(γ -干扰素-诱导单核因子 Q07325);MIP-1a(P10147);MIP-3a(P78556);MIP-1 β (P13236);MIP-1d(Q16663);NAG(N-乙酰基- β -D-氨基葡萄糖苷酶,P54802);有机离子转运蛋白(OCT2, O15244);肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B(O14788);P8 蛋白(O60356);纤溶酶原激活剂抑制剂 1(PAI-1, P05121);前 ANP(1-98)(P01160);蛋白磷酸酶 1- β (PPI- β , P62140);Rab GDI- β (P50395);肾激肽(Q86U61);整合膜蛋白的 RT1.B-1(α)链(Q5Y7A8);可溶性肿瘤坏死因子受体超家族成员 1A(sTNFR-I, P19438);可溶性肿瘤坏死因子受体超家族成员 1B(sTNFR-II, P20333);金属蛋白酶组织抑制剂 3(TIMP-3, P35625);uPAR(Q03405)可与本发明的肾损伤标记物测定结果组合。

[0117] 可与本发明的肾损伤标记物测定结果组合的其它临床标志物包括人口统计信息(例如,体重、性别、年龄、种族)、病史(例如,家族病史、手术类型、预先存在的疾病,如动脉瘤、充血性心力衰竭、子痫前期、子痫、糖尿病、高血压、冠状动脉疾病、蛋白尿、肾功能不全、慢性肺病、急性肺损伤、HIV 感染、肾衰竭、低血压、休克或败血症;实际药物接触或预期用于受试者以诊断或治疗的药物接触(非限制性列示与急性肾衰竭相关的常见肾脏毒物(来源:Critical Care Nephrology, 2nd ed, Eds:Ronco, Bellomo, Kellum, p. 169 Table 30-1, Saunders/Elsevier publisher);两性霉素 B、血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素受体阻断剂、钙调磷酸酶抑制剂、非甾体类抗炎药物(NSAID)、放射性造影剂、阿昔洛韦(Acyclovir)、氨基糖甙类、卡马西平(Carbamazepine)、卡铂、西多福韦(Cidofovir)、顺铂、膦甲酸、异环磷酰胺、万古霉素(Vancomycin)、别嘌醇、头孢菌素、西米替丁(Cimetidine)、阿糖胞苷、利尿磺胺、青霉素、苯妥英、质子泵抑制剂、喹啉酮、利福平(Rifampicin)、磺酰胺、噻嗪化物、茚地那韦(Indinavir)、甲氨蝶呤、磺酰胺、氨苯蝶啶、氯吡格雷(Clopidogrel)、吉西他滨(Gemcitabine)、丝裂霉素 C、奎宁/奎尼丁、雷帕霉素、噻氯匹定、葡聚糖、羟乙基淀粉、免疫球蛋白、甘露醇、蔗糖)、临床变量(例如,血压、温度、呼吸率)、危险评分(APACHE 评分、PREDICT 评分、UA/NSTEMI 的 TIMI 危险评分、Framingham 危险评分、简化急性生理评分、Thakar 等人(J. Am. Soc. Nephrol. 16:162-68, 2005)、Mehran 等人(J. Am. Coll. Cardiol. 44:1393-99, 2004)、Wijeysundera 等人(JAMA 297:1801-9, 2007)、Goldstein 和 Chawla(Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 5:943-49, 2010)或 Chawla 等人(Kidney Intl. 68:2274-80, 2005)的危险评分)、其他临床测量值(尿总蛋白测量值、肾小球滤过率、估计肾小球滤过率、尿产率、血清或血浆肌酐浓度、肾乳头抗原 1(RPA1)测量值、肾乳头抗原 2(RPA2)测量值、尿肌酐浓度、钠排泄分数、尿钠浓度、尿肌酐与血清或血浆肌酐比、尿比重、尿渗透压、尿液尿素氮与血浆尿素氮比、血浆 BUN 与肌酐比和/或按尿钠/(尿肌酐/血浆肌酐)计算的肾衰竭指数)。可与肾损伤标记物测定结果组合的其它测量的肾功能在下文和 Harrison's Principles of Internal Medicine, 第 17 版, McGraw Hill, New York, 第 1741-1830 页及 Current Medical Diagnosis & Treatment 2008, 第 47 版, McGraw Hill, New York, 第 785-815 页中描述, 上述每个参考文献据此以引用的方式全文并入。

[0118] 以这种方式组合测定结果/临床标志物可包括采用多变量逻辑回归、对数线性建模、神经网络分析、n-of-m 分析、决策树分析等。这份清单并不意味着限制性。

[0119] 急性肾衰竭的诊断

[0120] 如上所述, 本文中所用的术语“急性肾(或肾脏)损伤”与“急性肾(或肾脏)衰

竭”部分是按血清肌酐较基线值的变化定义的。大多数 ARF 定义具有共同的要素,包括使用血清肌酐以及通常的排尿量。患者可表现为肾功能障碍,而没有可供使用的肾功能的基线量度用于这种比较。在这种情况下,可通过假设患者最初具有正常的 GFR 来估计血清肌酐基线值。肾小球滤过率 (GFR) 是每单位时间自肾 (肾脏) 小球毛细血管过滤进入波曼 (Bowman's) 囊的流体体积。肾小球滤过率 (GFR) 可通过测量在血液中具有稳定水平且被自由过滤但不被肾脏再吸收或分泌的任意化学物进行计算。GFR 单位一般是 ml/min:

[0121] $GFR = (\text{尿浓度} \times \text{尿流量}) / \text{血浆浓度}$

[0122] 通过 GFR 对体表面积的标准化,可假设每 1.73m²大约 75 - 100ml/min 的 GFR。因此,所测得的比率是自可计算的血液量得到的尿中物质的量。

[0123] 可采用多种不同的技术来计算或估计肾小球滤过率 (GFR 或 eGFR)。但是,在临床实践中,使用肌酐清除率来计算 GFR。肌酐是由身体自然产生的 (肌酐是可见于肌肉中的肌酸的代谢物)。其可通过肾小球自由过滤,但极少量也由肾小管主动分泌,使得肌酐清除率比实际 GFR 高估 10-20%。考虑到测量肌酐清除率的容易性,这种误差幅度是可接受的。

[0124] 如果肌酐的尿浓度 (U_{Cr})、尿流率 (V) 和肌酐的血浆浓度 (P_{Cr}) 值是已知的,则可计算肌酐清除率 (CCr)。因尿浓度和尿流率的乘积为肌酐的排泄率,所以也可认为肌酐清除率是其排泄率 ($U_{Cr} \times V$) 除以其血浆浓度。这在数学上通常表示为:

$$[0125] \quad C_{Cr} = \frac{U_{Cr} \times V}{P_{Cr}}$$

[0126] 通常收集 24 小时的尿液,从早上的空膀胱到第二天早上的膀胱含量,然后进行对比血液测试:

[0127]

$$C_{Cr} = \frac{U_{Cr} \times 24\text{-小时体积}}{P_{Cr} \times 24 \times 60 \text{ 分钟}}$$

[0128] 为比较身材不同的人之间的结果,CCr 通常进行体表面积 (BSA) 校正,并相比于平均身材的人表示成 ml/min/1.73m²。虽然大多数成年人的 BSA 接近 1.7 (1.6-1.9),但极胖或极瘦患者应将其 CCr 按其实际的 BSA 进行校正:

[0129]

$$C_{Cr\text{-校正}} = \frac{C_{Cr} \times 1.73}{BSA}$$

[0130] 因为随着肾小球滤过率 (GFR) 的下降,肌酐分泌增加,从而导致血清肌酐升高变少,所以肌酐清除率测量的精度有限 (即使收集完全时)。因此,肌酐排泄比滤过负荷大得多,导致可能过高地估计 GFR (多达两倍差异)。但是,对于临床目的,重要的是确定肾功能是否稳定或变坏或变好。这通常是通过单独监测血清肌酐确定的。与肌酐清除率类似,在 ARF 的非稳定态条件下,血清肌酐并不准确地反映 GFR。然而,血清肌酐较基线的变化程度将反映 GFR 的变化。血清肌酐的测量容易且方便,并且对肾功能是特异性的。

[0131] 为了确定按 mL/kg/hr 计的排尿量,按小时收集尿液并测量就足够了。在例如仅得到累积 24 小时的排尿而未提供患者体重的情况下,已描述了对 RIFLE 排尿量标准进行微小修改。例如,Bagshaw 等, Nephrol. Dial. Transplant. 23:1203 - 1210, 2008 假设患者平均体

重 70kg, 根据以下确定患者的 RIFLE 分类 : <35mL/h (危险)、<21mL/h (损伤) 或 <4mL/h (衰竭)。

[0132] 选择治疗方案

[0133] 一旦获得诊断结果, 临床医师可轻易地选择与诊断相适合的治疗方案, 例如开始肾替代疗法、取消递送已知伤肾的化合物、肾移植、延迟或避免已知伤肾的步骤、改变利尿剂的施用、开始目标指导性治疗等。技术人员可意识到与本文中所述的诊断方法相关讨论的多种疾病的合适治疗。参见例如, Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 第 17 版. Merck Research Laboratories, Whitehouse Station, NJ, 1999。此外, 由于本文中所述的方法和组合物提供了预后信息, 所以本发明的标记物可用于监测治疗过程。例如, 预后状态的改善或恶化可表明特定疗法的有效或无效。

[0134] 技术人员很容易理解, 本发明非常适合实现所提到的目标和得到所提到的结果和优点以及其中所固有的优点。本文中所提供的实施例代表优选的实施方案, 它们是示例性的, 并不旨在限制本发明的范围。

[0135] 实施例 1 : 造影剂诱发肾病的样本收集

[0136] 此样本收集研究的目的是在接受血管内造影介质之前和之后收集患者的血浆样本和尿样及临床数据。招募大约 250 名经受放射造影 / 血管造影程序 (涉及血管内施用碘化造影介质) 的成人。为了进入到该项研究中, 每个患者必须满足以下所有的纳入标准, 并且不满足以下所有的排除标准 :

[0137] 纳入标准

[0138] 18 岁或以上的男性和女性 ;

[0139] 经受涉及血管内施用造影介质的放射造影 / 血管造影程序 (如 CT 扫描或冠状动脉介入治疗) ;

[0140] 预期在造影剂施用后住院至少 48 小时。

[0141] 能够并愿意提供参与研究的书面同意书并遵守所有的研究程序。

[0142] 排除标准

[0143] 接受肾移植者 ;

[0144] 在造影程序前肾功能急性恶化 ;

[0145] 已接受透析 (急性或慢性) 或在招募时急需透析 ;

[0146] 预期经历大手术 (如涉及心肺旁路) 或在施用造影剂后 48 小时内经历造影介质对肾有进一步伤害的重大危险的别的成像程序 ;

[0147] 在先前 30 天内参与了实验疗法的介入性临床研究 ;

[0148] 已知感染人类免疫缺陷病毒 (HIV) 或肝炎病毒。

[0149] 在临第一次施用造影剂前 (且在任何前置程序水合后), 收集每个患者的 EDTA 抗凝血样 (10mL) 和尿样 (10mL)。然后在指数对比程序期间最后一次施用造影介质后, 在 4 (±0.5)、8 (±1)、24 (±2)、48 (±2) 和 72 (±2) 小时收集血样和尿样。通过直接静脉穿刺或通过其它可用的静脉通路 (如现有的股鞘、中央静脉管、外周静脉管或喉癌锁 (hep-lock)) 收集血液。将这些研究血样在临床地点处理成血浆, 冷冻并运送到 Astute Medical, Inc., San Diego, CA。将研究尿样冷冻并运送到 Astute Medical, Inc。

[0150] 在临第一次施用造影剂前 (任何前置程序水合后) 和最后一次施用造影剂后的

4(± 0.5)、8(± 1)、24(± 2) 和 48(± 2) 及 72(± 2) 小时评估血清肌酐(理想地,在获得研究样本的同时)。此外,就其它的血清和尿肌酐测量、对透析的需求、住院状态和不利的临床结果(包括死亡)的情况来评价每个患者通过第 30 天的状态。

[0151] 在施用造影剂前,根据以下评估来确定每个患者的危险性:收缩压 $< 80\text{mm Hg} = 5$ 个点;动脉内气囊泵 = 5 个点;充血性心力衰竭(III-IV 级或肺水肿史) = 5 个点;年龄 > 75 岁 = 4 个点;血细胞比容水平 $< 39\%$ (男), $< 35\%$ (女) = 3 个点;糖尿病 = 3 个点;造影剂体积 = 1 个点每 100mL;血清肌酐水平 $> 1.5\text{g/dL} = 4$ 个点或估计 GFR $40 - 60\text{mL/min/1.73m}^2 = 2$ 个点, $20 - 40\text{mL/min/1.73m}^2 = 4$ 个点, $< 20\text{mL/min/1.73m}^2 = 6$ 个点。确定的危险性如下:CIN 和透析危险:总共 5 个点或更少 = CIN 危险 -7.5%,透析危险 -0.04%;总共 6-10 个点 = CIN 危险 -14%,透析危险 -0.12%;总共 11-16 个点 = CIN 危险 -26.1%,透析危险 -1.09%;总共 > 16 个点 = CIN 危险 -57.3%,透析危险 -12.8%。

[0152] 实施例 2:心脏手术的样本收集

[0153] 此样本收集研究的目的是在经受心血管手术(已知对肾功能具有潜在危害性的程序)之前和之后收集患者血浆样和尿样及临床数据。招募大约 900 名经受这种手术的成人。为进入该项研究中,每个患者需满足以下所有的纳入标准,且不满足以下所有的排除标准:

[0154] 纳入标准

[0155] 18 岁或以上的男性和女性;

[0156] 经受心血管手术;

[0157] 肾替代危险分数的 Toronto/Ottawa 预测危险指数是至少 2(Wijeysundera 等, JAMA 297:1801-9, 2007);和

[0158] 能够并愿意提供参与研究的书面同意书并遵守所有研究程序。

[0159] 排除标准

[0160] 已知怀孕;

[0161] 先前肾移植;

[0162] 招募前肾功能急性恶化(例如,任何类别的 RIFLE 标准);

[0163] 已接受透析(急性或慢性)或招募时急需透析;

[0164] 目前被招募到另一临床研究中或预期在 7 天的心脏手术(涉及 AKI 的药物输注或治疗干预)内将招募到另一临床研究中;

[0165] 已知感染人类免疫缺陷病毒(HIV)或肝炎病毒。

[0166] 在第一次切割前 3 小时内(且在任何前置程序水合后),收集每个患者的 EDTA 抗凝血样(10mL)、全血(3mL)和尿样(35mL)。然后在该程序后的 3(± 0.5)、6(± 0.5)、12(± 1)、24(± 2) 和 48(± 2) 小时收集血样和尿样,如果患者仍住院,则然后在第 3 到 7 天每天收集。通过直接静脉穿刺或通过其它可利用的静脉通路(如现有的股鞘、中央静脉管、外周静脉管或喉癌锁)收集血液。将这些研究血样冷冻并运送到 Astute Medical, Inc., San Diego, CA。将研究尿样冷冻并运送到 Astute Medical, Inc。

[0167] 实施例 3:急性患病患者的样本收集

[0168] 此项研究的目的是收集急性患病患者的样本。将招募大约 900 名预期在 ICU 中至少 48 小时的成人。为进入该项研究中,每个患者需满足以下所有的纳入标准,且不满足以

下所有的排除标准：

[0169] 纳入标准

[0170] 18 岁或以上的男性和女性；

[0171] 研究群体 1：具有以下至少一种的大约 300 名患者：

[0172] 休克 (SBP<90mmHg 和 / 或需血管加压支持以维持 MAP>60mmHg 和 / 或文献记载的 SBP 下降至少 40mmHg)；和

[0173] 败血病；

[0174] 研究群体 2：具有以下至少一种的大约 300 名患者：

[0175] 在招募的 24 小时内，按计算机化医嘱录入 (CPOE) 服用 IV 抗生素；

[0176] 在招募的 24 小时内接触造影剂；

[0177] 腹内压增加，伴急性失偿性心力衰竭；和

[0178] 严重创伤是 ICU 住院的主要原因且可能在招募后入住 ICU 48 小时；

[0179] 研究群体 3：大约 300 名患者

[0180] 预期住院期间配备急性护理设备 (ICU 或 ED)，具有已知的急性肾损伤的危险因素（例如，败血症、低血压 / 休克（休克 = 收缩 BP<90mmHg 和 / 或需血管加压支持以维持 MAP>60mmHg 和 / 或文献记载的 SBP 下降 >40mmHg）、大创伤、出血或大手术）；和 / 或预期招募后入住到 ICU 至少 24 小时。

[0181] 排除标准

[0182] 已知怀孕；

[0183] 入收容院的个体；

[0184] 先前肾移植；

[0185] 招募前已知肾功能急性恶化（例如，任何类别的 RIFLE 标准）；

[0186] 招募前 5 天内接受透析（急性或慢性）或招募时急需透析；

[0187] 已知感染人类免疫缺陷病毒 (HIV) 或肝炎病毒；

[0188] 仅满足上述的 SBP<90mmHg 纳入标准，按主治医师或首席研究者的意见不具有休克。

[0189] 提供同意后书后，收集每个患者的 EDTA 抗凝血样 (10mL) 和尿样 (25-30mL)。然后在施用造影剂（如适用）后 4(±0.5) 和 8(±1) 小时；在招募后 12(±1)、24(±2) 和 48(±2) 小时收集血样和尿样，此后在患者住院期间，每天进行收集，收集到第 7 天至第 14 天。通过直接静脉穿刺或通过其它可利用的静脉通路（例如现有的股鞘、中央静脉管、外周静脉管或喉癌锁 (hep-lock)）收集血液。将这些研究血样在临床地点加工成血浆、冷冻并运送到 Astute Medical, Inc., San Diego, CA。将研究尿样冷冻并运送到 Astute Medical, Inc。

[0190] 实施例 4：表面上健康的捐赠者和慢性疾病患者的样本

[0191] 不患有已知的慢性或急性疾病的捐赠者（“表面上健康的捐赠者”）的人尿样购自两个供应商 (Golden West Biologicals, Inc., 27625 Commerce Center Dr., Temecula, CA 92590 和 Virginia Medical Research, Inc., 915 First Colonial Rd., Virginia Beach, VA 23454)。在低于 -20℃ 下运送尿样并冷冻储藏。供应商提供每个捐赠者的个人资料，包括性别、种族（黑人 / 白人）、吸烟状况和年龄。

[0192] 患有多种慢性疾病的捐赠者（“慢性疾病患者”）的人尿样购自 Virginia Medical

Research, Inc., 915 First Colonial Rd., Virginia Beach, VA 23454, 慢性疾病包括充血性心力衰竭、冠状动脉疾病、慢性肾病、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病和高血压。在低于 -20°C 下运送尿样并冷冻储藏。供应商提供每个个体捐赠者的病例报告, 包括年龄、性别、种族(黑人/白人)、吸烟状况和酒精饮用、身高、体重、慢性疾病诊断、目前药物治疗和先前的手术。

[0193] 实施例 5 肾损伤标记物用于评价患者肾状态

[0194] 以下分析采用重症监护病房(ICU)患者(以上实例 3)。每个患者根据招募 10 天内达到按 RIFLE 标准确定的最大阶段而分为无损伤(0)、有损伤危险(R)、损伤(I)和衰竭(F)。在以下时刻对每个患者收集 EDTA 抗凝血样(10mL)和尿样(25-30mL): 招募时, 在施用造影剂(如适用)后 $4(\pm 0.5)$ 和 $8(\pm 1)$ 小时, 在招募后 $12(\pm 1)$ 、 $24(\pm 2)$ 和 $48(\pm 2)$ 小时, 以及此后在患者住院期间, 每天进行收集, 收集到第 7 天至第 14 天。利用市售分析试剂, 通过标准免疫测定法分别测量所收集尿样和血样中血浆成分的标记物, 除了透明质酸, 此采用基于结合蛋白聚集蛋白聚糖的结合测定。以下列表为用于收集并测量多种标记物的市售测定试剂。

[0195]

标记物	测定名称/供应商
透明质酸	Echelon 透明质酸酶联免疫吸附测定试剂盒, cat. # K1200
中性粒细胞弹性蛋白酶 (ELANE)	人类中性粒细胞弹性蛋白酶的 Elisa 试剂盒, cat. #HK319 Hycult/Cell Sciences
白细胞介素-1 β (IL-1b)	MSD ^{††} Proinflamm 9-IL-1 96-孔 MULTI-ARRAY®与 MULTI-SPOT® 人类细胞因子测定: 基础试剂盒, Cat# K11007C-2
白细胞介素-11 (IL-11)	MP Lmx [†] MP63K 9plex-IL-11 人类细胞因子/趋化因子组 III, cat. # MPXHCYP3-63K
C-X-C 基序趋化因子 6 (GCP-2)	MP Lmx MP63K 9plex-CXCL6 (GCP2) 人类细胞因子/趋化因子组 III, cat. # MPXHCYP3-63K
巨噬细胞集落刺激因子 1 (CSF-1)	MP Lmx MP 63K 9plex-M-CSF 人类细胞因子/趋化因子组 III, cat. # MPXHCYP3-63K
细胞间粘附分子 1 (ICAM-1)	MP Lmx HNGD3-36K-7plex-sICAM-1 人类神经退行性疾病组 3 试剂盒 96 孔平板测定, cat. # HNDG3-36K
组织蛋白酶-D	MP Lmx HNGD3-36K-7plex-组织蛋白酶 D 人类神经退行性疾病组 3 试剂盒 96 孔平板测定, cat. # HNDG3-36K
C-X-C 基序趋化因子 -1、-2、	MP Lmx MP60K-21plex-GRO 人类细胞因子/趋化因子试剂盒 96-孔平板测定, cat. # MPXHCYTO-60K

[0196]

标记物	测定名称/供应商
与-3 (CXCL-1, -2, -3)	
白细胞介素-2 受体 α 链 (IL2Ra)	MP Lmx MP60K-21plex-sIL-2Ra 人类细胞因子/趋化因子 96-孔平板测定, cat. # MPXHCYTO-60K
免疫球蛋白 A (IgA)	MP Lmx MP HGAM 6 plex-IgA 人类免疫球蛋白分型试剂盒 96 孔平板测定, cat. # HGAM-301
免疫球蛋白 G1 (IgG1)	MP Lmx MP HGAM 6 plex-IgG1 人类免疫球蛋白分型试剂盒 96 孔平板测定, cat. # HGAM-301
免疫球蛋白 G2 (IgG2)	MP Lmx MP HGAM 6 plex-IgG2 人类免疫球蛋白分型试剂盒 96 孔平板测定, cat. # HGAM-301
α -1 抗胰蛋白酶 (A1AT)	MP Lmx HNDG2-36K 4plex- α 1 抗胰蛋白酶人类神经退行性疾病组 2 试剂盒, cat. # HNDG2-36K
C-C 基序趋化因子 13 (MCP-4)	MP Lmx MP 62K - 23plex-MCP-4 人类细胞因子/趋化因子组 II, cat. # MPXHCYP2-62K
C-C 基序趋化因子 24 (嗜酸细胞活化趋化因子-2)	MP Lmx MP 62K - 23plex-嗜酸细胞活化趋化因子-2 人类细胞因子/趋化因子组 II, cat. # MPXHCYP2-62K
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (IGFBP7)	MP Lmx HIGFBP-53K-Plex B-3plex-IGFBP-7 人类长因子结合蛋白 7 IGF 结合蛋白(IGFBP) 组试剂盒, cat. # HIGFBP-53K
胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (IGFBP3)	MP Lmx HIGFBP-53K-Plex B-3plex-IGFBP-3 人类长因子结合蛋白 3 IGF 结合蛋白 (IGFBP)组试剂盒, cat. # HIGFBP-53K
金属蛋白酶抑制剂 2 (TIMP2)	RND Lmx TIMP-2 人类 TIMP Multiplex 试剂盒, cat. # LKT003
基质溶素	RND Lmx MMP 3plex Urine-MMP-7 人类 MMP 多因

[0197]

标记物	测定名称/供应商
(MMP-7)	子分型基础试剂盒, cat. # LMP000
血清淀粉样 P 成分(SAP)	EMD Lmx CVD5-SAP BeadPlex® 人类 CVD 组 5 (急性阶段), cat. # BPHCVD05-8
β -2- 糖蛋白 -1(ApoH)	EMD Lmx CVD1-APO H BeadPlex® 人类 CVD 组 1 (载脂蛋白), cat. # BPHCVD01-7
肝细胞生长因子(HGF)	MSD 人类 HGF Cat# N05CA-1
肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B (骨保护素, OPGN)	MSC 人类骨保护素 Cat# N05CA-1

[0198] † LMX 表明测定通过 Luminex 免疫测定平台。

[0199] ‡ MSD 表明测定通过 Meso Scale Discovery 免疫测定平台。

[0200] 供应商列表：

[0201] EMD:EMD Chemicals Inc., 480 South Democrat Road, Gibbstown, NJ 08027

[0202] MSD:Meso Scale Discovery, 9238 Gaither Road, Gaithersburg, Maryland 20877

[0203] MP:Millipore Inc., 290 Concord Road, Billerica, MA 01821

[0204] RND:R&D Systems, Inc., 614 McKinley Place NE Minneapolis, MN 55413

[0205] Echelon:Echelon Biosciences Inc., 675 Arapleen Drive, Suite 302, Salt Lake City, UT 84108

[0206] Hycult:Hycult Biotech Inc., 600 West Germantown Pike, Suite 400, Plymouth Meeting, PA 1946

[0207] 浓度如下表示：透明质酸 -ng/mL、免疫球蛋白 A-ng/mL、免疫球蛋白 G1-ng/mL、免疫球蛋白 G2-ng/mL、胰岛素样生长因子结合蛋白 7-ng/mL、 α -1 抗胰蛋白酶 -ng/mL、血清淀粉样 P 成分 -ng/mL、金属蛋白酶抑制剂 2-pg/mL、肝细胞生长因子 -pg/mL、 β -2- 糖蛋白 1-ng/mL、白细胞介素 -1 β -pg/mL、中性粒细胞弹性蛋白酶 -ng/mL、肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B-pg/mL、白细胞介素 -11-pg/mL、细胞间粘附分子 1-pg/mL、组织蛋白酶 D-pg/mL、C-C 基序趋化因子 24-pg/mL、C-X-C 基序趋化因子 6-pg/mL、C-C 基序趋化因子 13-pg/mL、C-X-C 基序趋化因子 -1-pg/mL、-2-pg/mL 和 -3-pg/mL、基质溶素 -pg/mL、白细胞介素 -2 受体 α 链 -pg/mL、胰岛素样生长因子结合蛋白 3-ng/mL 和巨噬细胞集落刺激因子 1-pg/mL。在 AKI 情况下，采用上述测定， α -1 抗胰蛋白酶浓度相对于对照受试者下降，除该标记物外，在 AKI 情况下，采用上述测定，所有标记物浓度相对于对照受试者升高。

[0208] 两队列界定如以下每个表的引述中所述。在下表中，时间“AKI 阶段前”表示收集样本的时间（相对于特定患者达到按该队列所定义的最低疾病阶段的时间），分成 +/-12 小

时的三个组。例如,两队列使用 0 对 R、I、F 的“前 24 小时”意指达到阶段 R(或 I,如果无样本处于 R,或 F,如果无样本处于 R 或 I) 前 24 小时 (+/-12 小时)。

[0209] 产生每种所测定的生物标记物的接收器操作特征 (ROC) 曲线,并确定每个 ROC 曲线下的面积 (AUC)。队列 2 中的患者还根据定为队列 2 的原因而分开,如根据血清肌酐测量值 (sCr)、根据排尿量 (UO) 或根据血清肌酐测量值或排尿量。采用上述相同实例 (0 对 R、I、F),对于仅根据血清肌酐测量值定为阶段 R、I 或 F 的那些患者,阶段 0 队列可包括根据排尿量定为阶段 R、I 或 F 的患者;对于仅根据排尿量定为阶段 R、I 或 F 的那些患者,阶段 0 队列可包括根据血清肌酐测量值定为阶段 R、I 或 F 的患者;对于根据血清肌酐测量值或排尿量定为阶段 R、I 或 F 的那些患者,阶段 0 队列仅含有血清肌酐测量值和排尿量为阶段 0 的患者。此外,在对于根据血清肌酐测量值或排尿量判定的患者的数据中,采用产生最严重 RIFLE 阶段的判定方法。

[0210] 如下所示将单独标记物测定结果组合以得到单一结果,并利用标准统计法以单独生物标记物处理该单一结果。组合标记物结果的两种方法实例在下表中呈现。在一种方法中,该方法在下表中称为“乘积模型”,数学运算符(例如“X”(乘)和“/”(除))按照他们的常见意思使用以组合标记物测量值。在第二种方法中,该方法在下表中称为“逻辑回归模型”,采用熟知的逻辑回归方法。逻辑回归是一种广泛用于具有二元结果的模型的方法,例如文中提出的“患病”“未患病”二分法。该方法将在下文简短陈述,可在文献中查到完全治疗。所用模型为:

$$[0211] \quad \Pi_i(y_i = 1|x_i) = \frac{e^{\alpha + \beta x_i}}{1 + e^{\alpha + \beta x_i}}$$

[0212] 在该模型中, x 与 β 是矢量, x 表示不同观察值或分析物值, $y_i = 1$, 表示患病状态, Π_i 为在 x_i 下,第 i 种情况的此状态的模型概率。每个样品的面板值为 Π_i 。对数比值或 logit 为:

$$[0213] \quad \text{logit} = \ln \left[\frac{\Pi_i(y_i = 1|x_i)}{1 - \Pi_i(y_i = 1|x_i)} \right] = \alpha + \beta x_i$$

[0214] p_i 定义为观察真实结果的概率:

[0215]

$$p_i = \begin{cases} \Pi_i(y_i = 1|x_i) & \text{患病} \\ 1 - \Pi_i(y_i = 1|x_i) & \text{未患病} \end{cases}$$

[0216] 可能性函数为观察真实结果的概率产物,所以对数可能性 (LL) 为:

$$[0217] \quad LL = \ln(L(\alpha, \beta)) = \sum \ln(p_i)$$

[0218] 为找到最符合模型的参数 α 和 β ,使负对数可能性 (-LL) 最小化。利用 Levenberg-Marquardt 法进行该最小化 (Numerical Recipes The Art of Scientific Computing, 第三版, Cambridge University Press, 2007)。各参数的初始点是 0。

[0219] 比较两嵌套模型拟合性的常用统计是可能性比率测试。该统计或异常是两模型的两倍负对数可能性 (-2LL) 的差异,并且呈 χ^2 渐近分布,其中 DF 等于模型间自由度值(分析物数量)变化。由该统计计算 p -值。零假设内容为逻辑模型并非不同于固定模型(β 设定为 0),并利用可能性比率测试对每个模型进行测试。将‘模型 p -值’定义为零假设真

的概率。对于固定模型,可发现 α 和 $-2LL$ 的闭合解法。此为数据集中患病样品数 (#D) 与未患病样品数 (#ND) 的函数。

$$\begin{aligned} [0220] \quad \alpha &= \ln \left(\frac{\#D}{\#ND} \right) \\ -2LL &= -2 * [\#ND \ln(1 - \Pi) + \#D \ln(\Pi)] \end{aligned}$$

$$[0221] \quad \text{其中: } \Pi = \frac{\#D}{(\#ND + \#D)}$$

[0222] 利用 ROC 分析来确定区别队列 1 与队列 2 的能力。标准误差计算如 Hanley, J. A., 和 McNeil, B. J., The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve 中所述。Radiology (1982) 143:29-36 ;p 值计算是采用双尾 Z 测试,在下表 1-12 中表示为“-”(如果 $p < 0.05$) 以及“+”(如果 $p \geq 0.05$)。对下表 1-12 中报导的所有模组进行计算以使“患病”值相对于“对照”值增加。

[0223] 表中报导的比较:

[0224] A:自队列 1 (进展未超越 RIFLE 阶段 0 的患者) 所收集的尿样与队列 2 在达到阶段 R、I 或 F 前的 0、24 小时和 48 小时自受试者所收集的尿样中标记物浓度的比较。

[0225] B:自队列 1 (进展未超越 RIFLE 阶段 0 或 R 的患者) 所收集的尿样与队列 2 在达到阶段 I 或 F 前的 0、24 小时和 48 小时自受试者所收集的尿样中标记物浓度的比较。

[0226] C:自队列 1 (进展未超越 RIFLE 阶段 0、R 或 I 的患者) 所收集的尿样与受试者达到 RIFLE 阶段 I 前的 0、24 小时和 48 小时自队列 2 (进展至 RIFLE 阶段 F) 所收集的尿样中标记物浓度的比较。

[0227] D:自队列 1 (进展未超越 RIFLE 阶段 0 的患者) 所收集的尿样中标记物最大浓度与队列 2 在招募至达到阶段 F 前的 0、24 小时和 48 小时自受试者所收集的尿样中最大值的比较。

[0228] E:自队列 1 (48 小时内进展未超越 RIFLE 阶段 0 或 R 的患者) 所收集的招募尿样与自队列 2 (48 小时内达到 RIFLE 阶段 I 或 F 的受试者) 所收集的招募尿样中标记物浓度的比较。队列 2 包括已处在 RIFLE 阶段 I 或 F 的受试者的招募样品。

[0229]

表 1：两标识物模组实例的显著性：如果 $p < 0.05$ “-”，如果 $p \geq 0.05$ “+”

AKI 阶段前 24 小时													
分析	模组#	sCr				sCr UO				UO			
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
	组织蛋白酶 D x 金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	透明质酸 x 白介素-11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	C-C 基序趋化因子 13 x 金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	白介素-11 x 金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 免疫球蛋白 G2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	透明质酸 x 免疫球蛋白 G1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	C-C 基序趋化因子 13 x 肝细胞生长因子	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	中性粒细胞弹性蛋白酶 x C-X-C 基序趋化因子 6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 白介素-1a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	中性粒细胞弹性蛋白酶 x C-C 基序趋化因子 24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	透明质酸 / (a-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x C-C 基序趋化因子 24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 免疫球蛋白 A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	免疫球蛋白 G1 x 金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x C-X-C 基序趋化因子 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	中性粒细胞弹性蛋白酶 / (a-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	透明质酸 x a-2-糖蛋白 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	血清淀粉样 P 成分 / (a-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 组织蛋白酶 D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	中性粒细胞弹性蛋白酶 x a-2-糖蛋白 1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

[0230]

AKI 阶段前 24 小时															
分析	sCr				sCr_UO				UO						
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D			

[0231]

[0232]

AKI 阶段前 24 小时												
			sCr				sCr UO				UO	
			分析		A	B	C	D	A	B	C	D
			模组 #									
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 肝细胞生长因子			44		-	-	-	-	-	-	-	-
肝细胞生长因子 / (a-1 抗胰蛋白酶)			45		-	-	-	-	-	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 白介素-11			46		-	-	-	-	-	-	-	-
a-2-糖蛋白 1 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7			47		-	-	-	-	-	-	-	-
a-2-糖蛋白 1 x 金属蛋白酶抑制剂 2			48		-	-	-	-	-	-	-	-
透明质酸 x C-C 基序趋化因子 13			49		-	-	-	-	-	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x C-X-C 基序趋化因子 s (-1, -2, -3)			50		-	-	-	-	-	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x C-C 基序趋化因子 13			51		-	-	-	-	-	-	-	-

表 2: 两标识物模组实例的显著性; 逻辑回归模型, 如果 $p < 0.05$ “-”, 如果 $p \geq 0.05$ “+”

AKI 阶段前 24 小时												
			sCr				sCr UO				UO	
			分析		A	B	C	D	A	B	C	D
			模组 #									
组织蛋白酶 D; 金属蛋白酶抑制剂 2			1		-	-	-	-	-	-	-	-
透明质酸; 白介素-11			2		-	-	-	-	-	-	-	-
C-C 基序趋化因子 13; 金属蛋白酶抑制剂 2			3		-	-	-	-	-	-	-	-
白介素-11; 金属蛋白酶抑制剂 2			4		-	-	-	-	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶; 免疫球蛋白 G2			5		-	-	-	-	-	-	-	-

AKI阶段前 24 小时																	
		sCr				sCr UO				UO							
		分析				A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
		模组 #															
透明质酸；免疫球蛋白 G1		6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-C 基序趋化因子 13；肝细胞生长因子		7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；C-X-C 基序趋化因子 6		8	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；白细胞介素-1α		9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；C-C 基序趋化因子 24		10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
透明质酸；(α-1 抗胰蛋白酶)		11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；C-C 基序趋化因子 24		12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；免疫球蛋白 A		13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫球蛋白 G1；金属蛋白酶抑制剂 2		14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；C-X-C 基序趋化因子 6		15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；(α-1 抗胰蛋白酶)		16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
透明质酸；α-2-糖蛋白 1		17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清淀粉样 P 成分；(α-1 抗胰蛋白酶)		18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；组织蛋白酶 D		19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；α-2-糖蛋白 1		20	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清淀粉样 P 成分；胰岛素样生长因子结合蛋白 7		21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
透明质酸；金属蛋白酶抑制剂 2		22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-X-C 基序趋化因子 (-1,-2,-3)；金属蛋白酶抑制剂 2		23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫球蛋白 A；(α-1 抗胰蛋白酶)		24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；金属蛋白酶抑制剂 2		25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；肝细胞生长因子		26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
透明质酸；免疫球蛋白 A		27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；免疫球蛋白 A		28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[0233]

AKI阶段前 24 小时														
sCr					sCr UO					UO				
分析	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	D
模组 #														
透明质酸；中性粒细胞弹性蛋白酶														
中性粒细胞弹性蛋白酶；C-X-C 基序趋化因子 (-1, -2, -3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；组织蛋白酶 D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
金属蛋白酶抑制剂 2；肝细胞生长因子	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
透明质酸；胰岛素样生长因子结合蛋白 7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清淀粉样 P 成分；金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫球蛋白 A；金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；血清淀粉样 P 成分	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；(α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
透明质酸；血清淀粉样 P 成分	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；胰岛素样生长因子结合蛋白 7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
透明质酸；C-X-C 基序趋化因子 (-1, -2, -3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；免疫球蛋白 G1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；肝细胞生长因子	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肝细胞生长因子；(α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；白介素-11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
α-2-糖蛋白 1；胰岛素样生长因子结合蛋白 7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
α-2-糖蛋白 1；金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
透明质酸；C-C 基序趋化因子 13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；C-X-C 基序趋化因子 (-1, -2, -3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；C-C 基序趋化因子 13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[0234]

表 3：两标识物模组实例的显著性，分析 E；乘积模型

	模组#	分析		sCr		sCr UO		UO	
		E		E		E		E	
组织蛋白酶 D x 金属蛋白酶抑制剂 2	1	-		-		-		-	
透明质酸 x 白细胞介素-11	2	-		-		-		-	
C-C 基序趋化因子 13 x 金属蛋白酶抑制剂 2	3	-		-		-		-	
白细胞介素-11 x 金属蛋白酶抑制剂 2	4	-		-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 免疫球蛋白 G2	5	-		-		-		-	
透明质酸 x 免疫球蛋白 G1	6	-		-		-		-	
C-C 基序趋化因子 13 x 肝细胞生长因子	7	-		-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶 x C-X-C 基序趋化因子 6	8	+		+		-		-	
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 白细胞介素-1α	9	-		-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶 x C-C 基序趋化因子 24	10	-		-		-		-	
透明质酸 / (α-1 抗胰蛋白酶)	11	-		-		-		-	
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x C-C 基序趋化因子 24	12	-		-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 免疫球蛋白 A	13	+		+		-		-	
免疫球蛋白 G1 x 金属蛋白酶抑制剂 2	14	-		-		-		-	
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x C-X-C 基序趋化因子 6	15	-		-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶 / (α-1 抗胰蛋白酶)	16	-		-		-		-	
透明质酸 x α-2-糖蛋白 1	17	-		-		-		-	
血清淀粉样 P 成分 / (α-1 抗胰蛋白酶)	18	-		-		-		-	
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 组织蛋白酶 D	19	-		-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶 x α-2-糖蛋白 1	20	-		-		-		-	
血清淀粉样 P 成分 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	21	-		-		-		-	
透明质酸 x 金属蛋白酶抑制剂 2	22	-		-		-		-	
C-X-C 基序趋化因子(-1,-2,-3) x 金属蛋白酶抑制剂 2	23	-		-		-		-	

[0235]

	分析	sCr	sCr_UO	UO
		E	E	E
模组#				
免疫球蛋白 A / (α-1 抗胰蛋白酶)				
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2	24	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肝细胞生长因子	25	-	-	-
透明质酸 x 免疫球蛋白 A	26	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 免疫球蛋白 A	27	-	-	-
透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶	28	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶 x C-X-C 基序趋化因子(-1, -2, -3)	29	+	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 组织蛋白酶 D	30	-	-	-
金属蛋白酶抑制剂 2 x 肝细胞生长因子	31	+	-	-
透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	32	-	-	-
血清淀粉样 P 成分 x 金属蛋白酶抑制剂 2	33	-	-	-
免疫球蛋白 A x 金属蛋白酶抑制剂 2	34	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 血清淀粉样 P 成分	35	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 / (α-1 抗胰蛋白酶)	36	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 金属蛋白酶抑制剂 2	37	-	-	-
透明质酸 x 血清淀粉样 P 成分	38	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B	39	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	40	-	-	-
透明质酸 x C-X-C 基序趋化因子(-1, -2, -3)	41	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 免疫球蛋白 G1	42	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 肝细胞生长因子	43	-	-	-
肝细胞生长因子 / (α-1 抗胰蛋白酶)	44	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 白介素-11	45	-	-	-
α-2-糖蛋白 1 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	46	-	-	-
α-2-糖蛋白 1 x 金属蛋白酶抑制剂 2	47	-	-	-
透明质酸 x C-C 基序趋化因子 13	48	-	-	-
	49	-	-	-

[0236]

	分析	sCr		sCr UO		UO	
		E		E		E	
	模组#						
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x C-X-C 基序趋化因子 (-1, -2, -3)	50	-		-		-	
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x C-C 基序趋化因子 13	51	-		-		-	

表 4：两标识物模组实例的显著性，分析 E；逻辑回归模型，如果 $p < 0.05$ “-”，如果 $p \geq 0.05$ “+”

	模组#	分析	sCr		sCr UO		UO	
			E		E		E	
组织蛋白酶 D；金属蛋白酶抑制剂 2	1		-		-		-	
透明质酸；白细胞介素-11	2		-		-		-	
C-C 基序趋化因子 13；金属蛋白酶抑制剂 2	3		-		-		-	
白细胞介素-11；金属蛋白酶抑制剂 2	4		-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶；免疫球蛋白 G2	5		-		-		-	
透明质酸；免疫球蛋白 G1	6		-		-		-	
C-C 基序趋化因子 13；肝细胞生长因子	7		-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶；C-X-C 基序趋化因子 6	8		-		-		-	
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；白细胞介素-1a	9		-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶；C-C 基序趋化因子 24	10		-		-		-	
透明质酸；(a-1 抗胰蛋白酶)	11		-		-		-	
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；C-C 基序趋化因子 24	12		-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶；免疫球蛋白 A	13		+		-		-	
免疫球蛋白 G1；金属蛋白酶抑制剂 2	14		-		-		-	
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；C-X-C 基序趋化因子 6	15		-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶；(a-1 抗胰蛋白酶)	16		-		-		-	

[0237]

	模组 #	分析	sCr		sCr_UO		UO	
			E		E		E	
透明质酸； α -2-糖蛋白 1	17		-		-		-	
血清淀粉样 P 成分；(a-1 抗胰蛋白酶)	18		-		-		-	
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；组织蛋白酶 D	19		-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶； α -2-糖蛋白 1	20		-		-		-	
血清淀粉样 P 成分；胰岛素样生长因子结合蛋白 7	21		-		-		-	
透明质酸；金属蛋白酶抑制剂 2	22		-		-		-	
C-X-C 基序趋化因子(-1, -2, -3)；金属蛋白酶抑制剂 2	23		-		-		-	
免疫球蛋白 A；(a-1 抗胰蛋白酶)	24		-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶；金属蛋白酶抑制剂 2	25		-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶；肝细胞生长因子	26		-		-		-	
透明质酸；免疫球蛋白 A	27		-		-		-	
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；免疫球蛋白 A	28		-		-		-	
透明质酸；中性粒细胞弹性蛋白酶	29		-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶；C-X-C 基序趋化因子 (-1, -2, -3)	30		-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶；组织蛋白酶 D	31		-		-		-	
金属蛋白酶抑制剂 2；肝细胞生长因子	32		-		-		-	
透明质酸；胰岛素样生长因子结合蛋白 7	33		-		-		-	
血清淀粉样 P 成分；金属蛋白酶抑制剂 2	34		-		-		-	
免疫球蛋白 A；金属蛋白酶抑制剂 2	35		-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶；血清淀粉样 P 成分	36		-		-		-	
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；(a-1 抗胰蛋白酶)	37		-		-		-	
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；金属蛋白酶抑制剂 2	38		-		-		-	
透明质酸；血清淀粉样 P 成分	39		-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶；肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B	40		-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶；胰岛素样生长因子结合蛋白 7	41		-		-		-	

[0238]

[0239]

	模型 #	分析	sCr		sCr_UO		UO	
			E		E		E	
透明质酸 ; C-X-C 基序趋化因子 (-1, -2, -3)	42		-		-		-	
胰岛素样生长因子结合蛋白 7; 免疫球蛋白 G1	43		-		-		-	
胰岛素样生长因子结合蛋白 7; 肝细胞生长因子	44		-		-		-	
肝细胞生长因子 ; (a-1 抗胰蛋白酶)	45		-		-		-	
胰岛素样生长因子结合蛋白 7; 白介素-11	46		-		-		-	
Beta-2-糖蛋白 1; 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	47		-		-		-	
Beta-2-糖蛋白 1; 金属蛋白酶抑制剂 2	48		-		-		-	
透明质酸 ; C-C 基序趋化因子 13	49		-		-		-	
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 ; C-X-C 基序趋化因子 (-1, -2, -3)	50		-		-		-	
胰岛素样生长因子结合蛋白 7; C-C 基序趋化因子 13	51		-		-		-	

表 5: 两标识物模型实例的显著性; 乘积模型, 如果 $p < 0.05$ “-”, 如果 $p \geq 0.05$ “+”

	分析	分析出显著模型 (P 值小于或等于 0.05). 模型编号如表 1 所示	
		A	B
sCr	AKI 阶段前 0 小时	A	4, 11, 12, 14, 16, 18, 19, 21, 24, 34, 36, 37, 43, 45, 46, 50
		B	1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		C	1, 6, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 19, 21, 23, 24, 27, 28, 30, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 45, 50
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	AKI 阶段前 48 小时	A	
		B	1, 3, 4, 7, 11, 12, 14, 18, 19, 21, 23, 24, 28, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 42, 43, 44, 45, 46, 50, 51
		C	1, 7, 11, 12, 17, 18, 19, 21, 22, 28, 32, 33, 34, 37, 38, 39, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 50, 51

[0240]

分析		分析出显著模组 (P 值小于或等于 0.05). 模组编号如表 1 所示
sCr_UO	D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 28, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	A	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	C	1, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 50, 51
	D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	A	6, 7, 11, 18, 22, 26, 32, 33, 44, 45
	B	1, 3, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 27, 28, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 50, 51
	C	19, 21, 28, 44
	D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	A	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	C	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 50, 51
UO	D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	A	6, 7, 9, 11, 17, 26, 27, 32, 33, 42, 44, 45, 49
	B	1, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	C	28
	D	1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	A	6, 7, 9, 11, 17, 26, 27, 32, 33, 42, 44, 45, 49
	B	1, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	C	28

[0241]

表 6: 两标识别物模组实例的显著性; 逻辑回归模型; 如果 $p < 0.05$ “-”, 如果 $p \geq 0.05$ “+”

分析		分析出显著模组 (P 值小于或等于 0.05). 模组编号如表 2 所示
AKI 阶段前 0 小时	A	1, 4, 6, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 19, 21, 22, 24, 28, 31, 33, 34, 36, 37, 39, 42, 45, 46, 51
	B	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	C	1, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 45, 50, 51
	D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
AKI 阶段前 48 小时	A	8, 9, 16, 46
	B	1, 5, 9, 11, 16, 18, 19, 21, 24, 25, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 39, 40, 41, 44, 45
	C	1, 5, 7, 9, 18, 19, 20, 21, 25, 31, 32, 34, 36, 39, 40, 41, 44, 45, 51
	D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
AKI 阶段前 0 小时	A	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	C	1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 50, 51
	D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
sCr_UO	A	2, 4, 6, 7, 11, 17, 22, 26, 27, 29, 32, 33, 39, 42, 44, 45, 49
	B	1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	C	2, 4, 9, 12, 13, 15, 19, 21, 28, 33, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 46, 47, 50, 51
	D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51

[0242]

分析		分析出显著模组 (P 值小于或等于 0.05). 模组编号如表 2 所示
AKI 阶段前 0 小时	A	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	C	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 50, 51
	D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
AKI 阶段前 48 小时	A	2, 6, 7, 11, 17, 22, 26, 27, 29, 32, 33, 39, 40, 42, 44, 45, 49
	B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	C	12, 13, 28, 35, 38, 46, 47
	D	1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51

表 7: 三种标识物模组实例的显著性, 乘积模型; 如果 $p < 0.05$ “-”, 如果 $p \geq 0.05$ “+”

		AKI 阶段前 24 小时											
		sCr				sCr				UO			
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
模组 #		分析											
1		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2		-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
3		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

中性粒细胞弹性蛋白酶 x 透明质酸 x 白细胞介素-11	
巨噬细胞集落刺激因子 1 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 / (a-1 抗胰蛋白酶)	
血清淀粉样 P 成分 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x C-C 基序趋化因子 24	
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x C-X-C 基序趋化因子 6	
血清淀粉样 P 成分 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肝细胞生长因子	
透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 免疫球蛋白 G2	

		AKI 阶段前 24 小时											
		sCr				sCr				UO			
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
模组 #	分析												
7	â-2-糖蛋白 1 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 白介素-11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	组织蛋白酶 D x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肝细胞生长因子	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	免疫球蛋白 G1 x 肝细胞生长因子 / (â-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 白介素-1 â / (â-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	血清淀粉样 P 成分 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 白介素-11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 免疫球蛋白 A x 金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 金属蛋白酶抑制剂 2 x 肝细胞生长因子	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 组织蛋白酶 D / (â-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	C-C 基序趋化因子 24 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 免疫球蛋白 G1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	透明质酸 x 免疫球蛋白 A x 金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 透明质酸 x 免疫球蛋白 G1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 组织蛋白酶 D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 肝细胞生长因子	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	C-C 基序趋化因子 24 x 血清淀粉样 P 成分 / (â-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 白介素-11 x 金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	血清淀粉样 P 成分 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 免疫球蛋白 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 免疫球蛋白 G1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 白介素-11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	透明质酸 x 血清淀粉样 P 成分 x 金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	免疫球蛋白 G1 x 金属蛋白酶抑制剂 2 / (â-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 血清淀粉样 P 成分 x 金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[0243]

[0244]

AKI 阶段前 24 小时													
		sCr				sCr				UO			
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
模 组 #	分析												
	中性粒细胞弹性蛋白酶 x α -2-糖蛋白 1 x 金属蛋白酶抑制剂 2												
30	白细胞介素-2 受体 α 链 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 / (α -1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	免疫球蛋白 G2 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 / (α -1 抗胰蛋白酶)	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	透明质酸 x α -2-糖蛋白 1 x 金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	白细胞介素-11 x 血清淀粉样 P 成分 / (α -1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 免疫球蛋白 A x 金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35	α -2-糖蛋白 1 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 肝细胞生长因子	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36	透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x α -2-糖蛋白 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	基质溶素 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 / (α -1 抗胰蛋白酶)	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
38	透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x C-C 基序趋化因子 24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39	金属蛋白酶抑制剂 2 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肝细胞生长因子 / (α -1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
41	胰岛素样生长因子结合蛋白 3 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 / (α -1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 免疫球蛋白 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43	透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x C-C 基序趋化因子 13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
44	透明质酸 x 血清淀粉样 P 成分 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45	透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46	胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 免疫球蛋白 A / (α -1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47	透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 白细胞介素-11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48	胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
49	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 血清淀粉样 P 成分 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	透明质酸 x 肝细胞生长因子 / (α -1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
51		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

		AKI 阶段前 24 小时											
		sCr				sCr				UO			
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
模组 #	分析												
52	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 免疫球蛋白 A / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
53	α-2-糖蛋白 1 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
54	透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
55	透明质酸 x 免疫球蛋白 A / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
56	透明质酸 x 血清淀粉样 P 成分 / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
57	中性粒细胞弹性蛋白酶 x C-C 基序趋化因子 24 / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
58	透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
59	透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 组织蛋白酶 D x 金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
61	α-2-糖蛋白 1 x 金属蛋白酶抑制剂 2 / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
62	透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 血清淀粉样 P 成分	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
63	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x C-C 基序趋化因子 24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
64	胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 金属蛋白酶抑制剂 2 / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
65	透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
66	免疫球蛋白 A x 肝细胞生长因子 / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
67	血清淀粉样 P 成分 x 肝细胞生长因子 / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
68	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
69	透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 组织蛋白酶 D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
70	胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 免疫球蛋白 G1 / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
71	透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
72	免疫球蛋白 A x 金属蛋白酶抑制剂 2 / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
73	透明质酸 x α-2-糖蛋白 1 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2 x 肝细胞生长因子	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[0245]

[0246]

		AKI 阶段前 24 小时											
		sCr				sCr				UO			
		分析				A B C D				A B C D			
模组 #													
75	透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肝细胞生长因子	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
76	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 组织蛋白酶 D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
77	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
78	α-2-糖蛋白 1 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
79	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2 / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
80	胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 肝细胞生长因子 / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
81	α-2-糖蛋白 1 x 透明质酸 / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
82	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 肝细胞生长因子	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
83	血清淀粉样 P 成分 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
84	中性粒细胞弹性蛋白酶 x α-2-糖蛋白 1 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
85	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
86	α-2-糖蛋白 1 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
87	α-2-糖蛋白 1 x 肝细胞生长因子 / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
88	透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 免疫球蛋白 A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
89	血清淀粉样 P 成分 x 金属蛋白酶抑制剂 2 / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
90	金属蛋白酶抑制剂 2 x 肝细胞生长因子 / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
91	透明质酸 x 免疫球蛋白 G1 / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
92	透明质酸 x 金属蛋白酶抑制剂 2 / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
93	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 血清淀粉样 P 成分 / (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
94	α-2-糖蛋白 1 x 金属蛋白酶抑制剂 2 / (细胞间粘分子 1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 8: 三种标识物模组实例的显著性, 逻辑回归模型; 如果 $p < 0.05$ “-”, 如果 $p \geq 0.05$ “+”

AKI 阶段前 24 小时													
模 组 #	分析	sCr				sCr				UO			
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
1	中性粒细胞弹性蛋白酶；透明质酸；白细胞介素-11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	巨噬细胞集落刺激因子 1；中性粒细胞弹性蛋白酶；(Alpha-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	血清淀粉样 P 成分；中性粒细胞弹性蛋白酶；C-C 基序趋化因子 24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	中性粒细胞弹性蛋白酶；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；C-X-C 基序趋化因子 6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	血清淀粉样 P 成分；中性粒细胞弹性蛋白酶；肝细胞生长因子	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	透明质酸；中性粒细胞弹性蛋白酶；免疫球蛋白 G2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	α-2-糖蛋白 1；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；白细胞介素-11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	组织蛋白酶 D；中性粒细胞弹性蛋白酶；肝细胞生长因子	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	免疫球蛋白 G1；肝细胞生长因子；(α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	胰岛素样生长因子结合蛋白 7；白细胞介素-1 α；(α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	血清淀粉样 P 成分；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；白细胞介素-11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	中性粒细胞弹性蛋白酶；免疫球蛋白 A；金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	胰岛素样生长因子结合蛋白 7；金属蛋白酶抑制剂 2；肝细胞生长因子	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
14	中性粒细胞弹性蛋白酶；组织蛋白酶 D；(α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	C-C 基序趋化因子 24；中性粒细胞弹性蛋白酶；金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	中性粒细胞弹性蛋白酶；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；免疫球蛋白 G1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	透明质酸；免疫球蛋白 A；金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	中性粒细胞弹性蛋白酶；透明质酸；免疫球蛋白 G1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	透明质酸；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；组织蛋白酶 D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	透明质酸；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；肝细胞生长因子	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	C-C 基序趋化因子 24；血清淀粉样 P 成分；(α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	胰岛素样生长因子结合蛋白 7；白细胞介素-11；金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	血清淀粉样 P 成分；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[0247]

AKI 阶段前 24 小时		分析	sCr				UO			
			sCr		UO			UO		
			A	B	C	D	A	B	C	D
模组 #										
24	透明质酸；中性粒细胞弹性蛋白酶；免疫球蛋白 A		-	-	-	-	-	-	-	-
25	透明质酸；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；免疫球蛋白 G1		-	-	-	-	-	-	-	-
26	中性粒细胞弹性蛋白酶；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；白细胞介素-11		-	-	-	-	-	-	-	-
27	透明质酸；血清淀粉样 P 成分；金属蛋白酶抑制剂 2		-	-	-	-	-	-	-	-
28	免疫球蛋白 G1；金属蛋白酶抑制剂 2；(α-1 抗胰蛋白酶)		-	-	-	-	-	-	-	-
29	中性粒细胞弹性蛋白酶；血清淀粉样 P 成分；金属蛋白酶抑制剂 2		-	-	-	-	-	-	-	-
30	中性粒细胞弹性蛋白酶；α-2-糖蛋白 1；金属蛋白酶抑制剂 2		-	-	-	-	-	-	-	-
31	白细胞介素-2 受体 α 链；中性粒细胞弹性蛋白酶；(α-1 抗胰蛋白酶)		-	-	-	-	-	-	-	-
32	免疫球蛋白 G2；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；(α-1 抗胰蛋白酶)		-	-	-	-	-	-	-	-
33	透明质酸；α-2-糖蛋白 1；金属蛋白酶抑制剂 2		-	-	-	-	-	-	-	-
34	白细胞介素-11；血清淀粉样 P 成分；(α-1 抗胰蛋白酶)		-	-	-	-	-	-	-	-
35	胰岛素样生长因子结合蛋白 7；免疫球蛋白 A；金属蛋白酶抑制剂 2		-	-	-	-	-	-	-	-
36	α-2-糖蛋白 1；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；肝细胞生长因子		-	-	-	-	-	-	-	-
37	透明质酸；中性粒细胞弹性蛋白酶；α-2-糖蛋白 1		-	-	-	-	-	-	-	-
38	基质溶素；中性粒细胞弹性蛋白酶；(α-1 抗胰蛋白酶)		-	-	-	-	-	-	-	-
39	透明质酸；中性粒细胞弹性蛋白酶；C-C 基序趋化因子 24		-	-	-	-	-	-	-	-
40	金属蛋白酶抑制剂 2；中性粒细胞弹性蛋白酶；肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B		-	-	-	-	-	-	-	-
41	中性粒细胞弹性蛋白酶；肝细胞生长因子；(α-1 抗胰蛋白酶)		-	-	-	-	-	-	-	-
42	胰岛素样生长因子结合蛋白 3；中性粒细胞弹性蛋白酶；(α-1 抗胰蛋白酶)		-	-	-	-	-	-	-	-
43	中性粒细胞弹性蛋白酶；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；免疫球蛋白 A		-	-	-	-	-	-	-	-
44	透明质酸；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；C-C 基序趋化因子 13		-	-	-	-	-	-	-	-
45	透明质酸；血清淀粉样 P 成分；胰岛素样生长因子结合蛋白 7		-	-	-	-	-	-	-	-
46	透明质酸；中性粒细胞弹性蛋白酶；肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B		-	-	-	-	-	-	-	-

[0248]

AKI 阶段前 24 小时													
		sCr				sCr				UO			
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
模 组 #	分析												
	胰岛素样生长因子结合蛋白 7; 免疫球蛋白 A; (α-1 抗胰蛋白酶)												
	透明质酸; 胰岛素样生长因子结合蛋白 7; 白细胞介素-11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	胰岛素样生长因子结合蛋白 7; 中性粒细胞弹性蛋白酶; 肿瘤坏死因子受体超家族成员												
11B													
	中性粒细胞弹性蛋白酶; 血清淀粉样 P 成分; 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	透明质酸; 肝细胞生长因子; (α-1 抗胰蛋白酶)												
	中性粒细胞弹性蛋白酶; 免疫球蛋白 A; (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	α-2-糖蛋白 1; 中性粒细胞弹性蛋白酶; (α-1 抗胰蛋白酶)												
	透明质酸; 胰岛素样生长因子结合蛋白 7; (α-1 抗胰蛋白酶)												
	透明质酸; 免疫球蛋白 A; (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	透明质酸; 血清淀粉样 P 成分; (α-1 抗胰蛋白酶)												
	中性粒细胞弹性蛋白酶; C-C 基序趋化因子 24; (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	透明质酸; 中性粒细胞弹性蛋白酶; (α-1 抗胰蛋白酶)												
	透明质酸; 中性粒细胞弹性蛋白酶; 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	中性粒细胞弹性蛋白酶; 组织蛋白酶 D; 金属蛋白酶抑制剂 2												
	α-2-糖蛋白 1; 金属蛋白酶抑制剂 2; (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	透明质酸; 中性粒细胞弹性蛋白酶; 血清淀粉样 P 成分												
	中性粒细胞弹性蛋白酶; 胰岛素样生长因子结合蛋白 7; C-C 基序趋化因子 24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	胰岛素样生长因子结合蛋白 7; 金属蛋白酶抑制剂 2; (α-1 抗胰蛋白酶)												
	透明质酸; 中性粒细胞弹性蛋白酶; 金属蛋白酶抑制剂 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	免疫球蛋白 A; 肝细胞生长因子; (α-1 抗胰蛋白酶)												
	血清淀粉样 P 成分; 肝细胞生长因子; (α-1 抗胰蛋白酶)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	中性粒细胞弹性蛋白酶; 胰岛素样生长因子结合蛋白 7; (α-1 抗胰蛋白酶)												

[0249]

AKI 阶段前 24 小时		分析	sCr				UO			
			sCr		UO			UO		
			A	B	C	D	A	B	C	D
模组 #										
69	透明质酸；中性粒细胞弹性蛋白酶；组织蛋白酶 D		-	-	-	-	-	-	-	-
70	胰岛素样生长因子结合蛋白 7；免疫球蛋白 G1；(α-1 抗胰蛋白酶)		-	-	-	-	-	-	-	-
71	透明质酸；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；金属蛋白酶抑制剂 2		-	-	-	-	-	-	-	-
72	免疫球蛋白 A；金属蛋白酶抑制剂 2；(α-1 抗胰蛋白酶)		-	-	-	-	-	-	-	-
73	透明质酸；α-2-糖蛋白 1；胰岛素样生长因子结合蛋白 7		-	-	-	-	-	-	-	-
74	中性粒细胞弹性蛋白酶；金属蛋白酶抑制剂 2；肝细胞生长因子		-	-	-	-	-	-	-	-
75	透明质酸；中性粒细胞弹性蛋白酶；肝细胞生长因子		-	-	-	-	-	-	-	-
76	中性粒细胞弹性蛋白酶；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；组织蛋白酶 D		-	-	-	-	-	-	-	-
77	中性粒细胞弹性蛋白酶；肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B；(α-1 抗胰蛋白酶)		-	-	-	-	-	-	-	-
78	α-2-糖蛋白 1；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；(α-1 抗胰蛋白酶)		-	-	-	-	-	-	-	-
79	中性粒细胞弹性蛋白酶；金属蛋白酶抑制剂 2；(α-1 抗胰蛋白酶)		-	-	-	-	-	-	-	-
80	胰岛素样生长因子结合蛋白 7；肝细胞生长因子；(α-1 抗胰蛋白酶)		-	-	-	-	-	-	-	-
81	α-2-糖蛋白 1；透明质酸；(α-1 抗胰蛋白酶)		-	-	-	-	-	-	-	-
82	中性粒细胞弹性蛋白酶；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；肝细胞生长因子		-	-	-	-	-	-	-	-
83	血清淀粉样 P 成分；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；(α-1 抗胰蛋白酶)		-	-	-	-	-	-	-	-
84	中性粒细胞弹性蛋白酶；α-2-糖蛋白 1；胰岛素样生长因子结合蛋白 7		-	-	-	-	-	-	-	-
85	中性粒细胞弹性蛋白酶；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；金属蛋白酶抑制剂 2		-	-	-	-	-	-	-	-
86	α-2-糖蛋白 1；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；金属蛋白酶抑制剂 2		-	-	-	-	-	-	-	-
87	α-2-糖蛋白 1；肝细胞生长因子；(α-1 抗胰蛋白酶)		-	-	-	-	-	-	-	-
88	透明质酸；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；免疫球蛋白 A		-	-	-	-	-	-	-	-
89	血清淀粉样 P 成分；金属蛋白酶抑制剂 2；(α-1 抗胰蛋白酶)		-	-	-	-	-	-	-	-
90	金属蛋白酶抑制剂 2；肝细胞生长因子；(α-1 抗胰蛋白酶)		-	-	-	-	-	-	-	-
91	透明质酸；免疫球蛋白 G1；(α-1 抗胰蛋白酶)		-	-	-	-	-	-	-	-

[0250]

模组 #	分析	sCr		sCr UO		UO	
		E		E		E	
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 组织蛋白酶 D / (â-1 抗胰蛋白酶)	14	-		-		-	
C-C 基序趋化因子 24 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2	15	-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 免疫球蛋白 G1	16	-		-		-	
透明质酸 x 免疫球蛋白 A x 金属蛋白酶抑制剂 2	17	-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 透明质酸 x 免疫球蛋白 G1	18	-		-		-	
透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 组织蛋白酶 D	19	-		-		-	
透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 肝细胞生长因子	20	-		-		-	
C-C 基序趋化因子 24 x 血清淀粉样 P 成分 / (â-1 抗胰蛋白酶)	21	-		-		-	
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 白细胞介素-11 x 金属蛋白酶抑制剂 2	22	-		-		-	
血清淀粉样 P 成分 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 金属蛋白酶抑制剂 2	23	-		-		-	
透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 免疫球蛋白 A	24	-		-		-	
透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 免疫球蛋白 G1	25	-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 白细胞介素-11	26	-		-		-	
透明质酸 x 血清淀粉样 P 成分 x 金属蛋白酶抑制剂 2	27	-		-		-	
免疫球蛋白 G1 x 金属蛋白酶抑制剂 2 / (â-1 抗胰蛋白酶)	28	-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 血清淀粉样 P 成分 x 金属蛋白酶抑制剂 2	29	-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶 x â-2-糖蛋白 1 x 金属蛋白酶抑制剂 2	30	-		-		-	
白细胞介素-2 受体 â 链 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 / (â-1 抗胰蛋白酶)	31	-		-		-	
免疫球蛋白 G2 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 / (â-1 抗胰蛋白酶)	32	-		-		-	
透明质酸 x â-2-糖蛋白 1 x 金属蛋白酶抑制剂 2	33	-		-		-	
白细胞介素-11 x 血清淀粉样 P 成分 / (â-1 抗胰蛋白酶)	34	-		-		-	
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 免疫球蛋白 A x 金属蛋白酶抑制剂 2	35	-		-		-	
â-2-糖蛋白 1 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 肝细胞生长因子	36	-		-		-	
透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x â-2-糖蛋白 1	37	-		-		-	
基质溶素 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 / (â-1 抗胰蛋白酶)	38	-		-		-	

[0252]

分析	sCr	sCr_UO	UO
	E	E	E
模组 #			
39	-	-	-
40	-	-	-
41	-	-	-
42	-	-	-
43	-	-	-
44	-	-	-
45	-	-	-
46	-	-	-
47	-	-	-
48	-	-	-
49	-	-	-
50	-	-	-
51	-	-	-
52	-	-	-
53	-	-	-
54	-	-	-
55	-	-	-
56	-	-	-
57	-	-	-
58	-	-	-
59	-	-	-
60	-	-	-
61	-	-	-
62	-	-	-

透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x C-C 基序趋化因子 24

金属蛋白酶抑制剂 2 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B

中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肝细胞生长因子 / α -1 抗胰蛋白酶胰岛素样生长因子结合蛋白 3 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 / (α -1 抗胰蛋白酶)

中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 免疫球蛋白 A

透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x C-C 基序趋化因子 13

透明质酸 x 血清淀粉样 P 成分 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7

透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B

胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 免疫球蛋白 A / (α -1 抗胰蛋白酶)

透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 白介素-11

胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B

中性粒细胞弹性蛋白酶 x 血清淀粉样 P 成分 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7

透明质酸 x 肝细胞生长因子 / (α -1 抗胰蛋白酶)中性粒细胞弹性蛋白酶 x 免疫球蛋白 A / (α -1 抗胰蛋白酶) α -2-糖蛋白 1 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 / (α -1 抗胰蛋白酶)透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 / (α -1 抗胰蛋白酶)透明质酸 x 免疫球蛋白 A / (α -1 抗胰蛋白酶)透明质酸 x 血清淀粉样 P 成分 / (α -1 抗胰蛋白酶)中性粒细胞弹性蛋白酶 x C-C 基序趋化因子 24 / (α -1 抗胰蛋白酶)透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 / (α -1 抗胰蛋白酶)

透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7

中性粒细胞弹性蛋白酶 x 组织蛋白酶 D x 金属蛋白酶抑制剂 2

 α -2-糖蛋白 1 x 金属蛋白酶抑制剂 2 / (α -1 抗胰蛋白酶)

透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 血清淀粉样 P 成分

[0253]

模组 #	分析	sCr		sCr_UO		UO	
		E		E		E	
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x C-C 基序趋化因子 24	63	-		-		-	
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 金属蛋白酶抑制剂 2 / (α-1 抗胰蛋白酶)	64	-		-		-	
透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2	65	-		-		-	
免疫球蛋白 A x 肝细胞生长因子 / (α-1 抗胰蛋白酶)	66	-		-		-	
血清淀粉样 P 成分 x 肝细胞生长因子 / (α-1 抗胰蛋白酶)	67	-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 / (α-1 抗胰蛋白酶)	68	-		-		-	
透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 组织蛋白酶 D	69	-		-		-	
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 免疫球蛋白 G1 / (α-1 抗胰蛋白酶)	70	-		-		-	
透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 金属蛋白酶抑制剂 2	71	-		-		-	
免疫球蛋白 A x 金属蛋白酶抑制剂 2 / (α-1 抗胰蛋白酶)	72	-		-		-	
透明质酸 x α-2-糖蛋白 1 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	73	-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2 x 肝细胞生长因子	74	-		-		-	
透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肝细胞生长因子	75	-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 组织蛋白酶 D	76	-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B / (α-1 抗胰蛋白酶)	77	-		-		-	
α-2-糖蛋白 1 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 / (α-1 抗胰蛋白酶)	78	-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2 / (α-1 抗胰蛋白酶)	79	-		-		-	
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 肝细胞生长因子 / (α-1 抗胰蛋白酶)	80	-		-		-	
α-2-糖蛋白 1 x 透明质酸 / (α-1 抗胰蛋白酶)	81	-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 肝细胞生长因子	82	-		-		-	
血清淀粉样 P 成分 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 / (α-1 抗胰蛋白酶)	83	-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶 x α-2-糖蛋白 1 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	84	-		-		-	
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 金属蛋白酶抑制剂 2	85	-		-		-	
α-2-糖蛋白 1 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 金属蛋白酶抑制剂 2	86	-		-		-	
α-2-糖蛋白 1 x 肝细胞生长因子 / (α-1 抗胰蛋白酶)	87	-		-		-	

[0254]

[0255]

分析	sCr		sCr_UO		UO	
	E		E		E	
模组 #						
88						
89						
90						
91						
92						
93						
94						

透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 免疫球蛋白 A
血清淀粉样 P 成分 x 金属蛋白酶抑制剂 2 / (α-1 抗胰蛋白酶)
金属蛋白酶抑制剂 2 x 肝细胞生长因子 / (α-1 抗胰蛋白酶)
透明质酸 x 免疫球蛋白 G1 / (α-1 抗胰蛋白酶)
透明质酸 x 金属蛋白酶抑制剂 2 / (α-1 抗胰蛋白酶)
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 血清淀粉样 P 成分 / (α-1 抗胰蛋白酶)
α-2-糖蛋白 1 x 金属蛋白酶抑制剂 2 / (细胞间粘分子 1)

表 10: 三种标识物模组实例的显著性, 分析 E, 逻辑回归模型; 如果 $p < 0.05$ “-”, 如果 $p \geq 0.05$ “+”

分析	sCr		sCr_UO		UO	
	E		E		E	
模组 #						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						

中性粒细胞弹性蛋白酶; 透明质酸; 白细胞介素-11
巨噬细胞集落刺激因子 1; 中性粒细胞弹性蛋白酶; (α-1 抗胰蛋白酶)
血清淀粉样 P 成分; 中性粒细胞弹性蛋白酶; C-C 基序趋化因子 24
中性粒细胞弹性蛋白酶; 胰岛素样生长因子结合蛋白 7; C-X-C 基序趋化因子 6
血清淀粉样 P 成分; 中性粒细胞弹性蛋白酶; 肝细胞生长因子
透明质酸; 中性粒细胞弹性蛋白酶; 免疫球蛋白 G2
α-2-糖蛋白 1; 胰岛素样生长因子结合蛋白 7; 白细胞介素-11
组织蛋白酶 D; 中性粒细胞弹性蛋白酶; 肝细胞生长因子
免疫球蛋白 G1; 肝细胞生长因子; (α-1 抗胰蛋白酶)
胰岛素样生长因子结合蛋白 7; 白细胞介素-1 α; (α-1 抗胰蛋白酶)
血清淀粉样 P 成分; 胰岛素样生长因子结合蛋白 7; 白细胞介素-11

中性粒细胞弹性蛋白酶；免疫球蛋白 A；金属蛋白酶抑制剂 2	12	-	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；金属蛋白酶抑制剂 2；肝细胞生长因子	13	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；组织蛋白酶 D；(α-1 抗胰蛋白酶)	14	-	-	-	-
C-C 基序趋化因子 24；中性粒细胞弹性蛋白酶；金属蛋白酶抑制剂 2	15	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；免疫球蛋白 G1	16	-	-	-	-
透明质酸；免疫球蛋白 A；金属蛋白酶抑制剂 2	17	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；透明质酸；免疫球蛋白 G1	18	-	-	-	-
透明质酸；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；组织蛋白酶 D	19	-	-	-	-
透明质酸；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；肝细胞生长因子	20	-	-	-	-
C-C 基序趋化因子 24；血清淀粉样 P 成分；(α-1 抗胰蛋白酶)	21	-	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；白介素-11；金属蛋白酶抑制剂 2	22	-	-	-	-
血清淀粉样 P 成分；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；金属蛋白酶抑制剂 2	23	-	-	-	-
透明质酸；中性粒细胞弹性蛋白酶；免疫球蛋白 A	24	-	-	-	-
透明质酸；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；免疫球蛋白 G1	25	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；白介素-11	26	-	-	-	-
透明质酸；血清淀粉样 P 成分；金属蛋白酶抑制剂 2	27	-	-	-	-
免疫球蛋白 G1；金属蛋白酶抑制剂 2；(α-1 抗胰蛋白酶)	28	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；血清淀粉样 P 成分；金属蛋白酶抑制剂 2	29	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；α-2-糖蛋白 1；金属蛋白酶抑制剂 2	30	-	-	-	-
白介素-2 受体 α 链；中性粒细胞弹性蛋白酶；(α-1 抗胰蛋白酶)	31	-	-	-	-
免疫球蛋白 G2；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；(α-1 抗胰蛋白酶)	32	-	-	-	-
透明质酸；α-2-糖蛋白 1；金属蛋白酶抑制剂 2	33	-	-	-	-
白介素-11；血清淀粉样 P 成分；(α-1 抗胰蛋白酶)	34	-	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；免疫球蛋白 A；金属蛋白酶抑制剂 2	35	-	-	-	-
α-2-糖蛋白 1；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；肝细胞生长因子	36	-	-	-	-
透明质酸；中性粒细胞弹性蛋白酶；α-2-糖蛋白 1	37	-	-	-	-
基质溶素；中性粒细胞弹性蛋白酶；(α-1 抗胰蛋白酶)	38	-	-	-	-
透明质酸；中性粒细胞弹性蛋白酶；C-C 基序趋化因子 24	39	-	-	-	-
金属蛋白酶抑制剂 2；中性粒细胞弹性蛋白酶；肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B	40	-	-	-	-

[0256]

中性粒细胞弹性蛋白酶；肝细胞生长因子；(α-1 抗胰蛋白酶)	41	-	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 3；中性粒细胞弹性蛋白酶；(α-1 抗胰蛋白酶)	42	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；免疫球蛋白 A	43	-	-	-	-
透明质酸；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；C-C 基序趋化因子 13	44	-	-	-	-
透明质酸；血清淀粉样 P 成分；胰岛素样生长因子结合蛋白 7	45	-	-	-	-
透明质酸；中性粒细胞弹性蛋白酶；肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B	46	-	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；免疫球蛋白 A；(α-1 抗胰蛋白酶)	47	-	-	-	-
透明质酸；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；白细胞介素-11	48	-	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；中性粒细胞弹性蛋白酶；肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B	49	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；血清淀粉样 P 成分；胰岛素样生长因子结合蛋白 7	50	-	-	-	-
透明质酸；肝细胞生长因子；(α-1 抗胰蛋白酶)	51	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；免疫球蛋白 A；(α-1 抗胰蛋白酶)	52	-	-	-	-
α-2-糖蛋白 1；中性粒细胞弹性蛋白酶；(α-1 抗胰蛋白酶)	53	-	-	-	-
透明质酸；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；(α-1 抗胰蛋白酶)	54	-	-	-	-
透明质酸；免疫球蛋白 A；(α-1 抗胰蛋白酶)	55	-	-	-	-
透明质酸；血清淀粉样 P 成分；(α-1 抗胰蛋白酶)	56	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；C-C 基序趋化因子 24；(α-1 抗胰蛋白酶)	57	-	-	-	-
透明质酸；中性粒细胞弹性蛋白酶；(α-1 抗胰蛋白酶)	58	-	-	-	-
透明质酸；中性粒细胞弹性蛋白酶；胰岛素样生长因子结合蛋白 7	59	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；组织蛋白酶 D；金属蛋白酶抑制剂 2	60	-	-	-	-
α-2-糖蛋白 1；金属蛋白酶抑制剂 2；(α-1 抗胰蛋白酶)	61	-	-	-	-
透明质酸；中性粒细胞弹性蛋白酶；血清淀粉样 P 成分	62	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；C-C 基序趋化因子 24	63	-	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；金属蛋白酶抑制剂 2；(α-1 抗胰蛋白酶)	64	-	-	-	-
透明质酸；中性粒细胞弹性蛋白酶；金属蛋白酶抑制剂 2	65	-	-	-	-
免疫球蛋白 A；肝细胞生长因子；(α-1 抗胰蛋白酶)	66	-	-	-	-
血清淀粉样 P 成分；肝细胞生长因子；(α-1 抗胰蛋白酶)	67	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；(α-1 抗胰蛋白酶)	68	-	-	-	-

[0257]

[0258]

透明质酸；中性粒细胞弹性蛋白酶；组织蛋白酶 D	69	-	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；免疫球蛋白 G1；(a-1 抗胰蛋白酶)	70	-	-	-	-
透明质酸；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；金属蛋白酶抑制剂 2	71	-	-	-	-
免疫球蛋白 A；金属蛋白酶抑制剂 2；(a-1 抗胰蛋白酶)	72	-	-	-	-
透明质酸；a-2-糖蛋白 1；胰岛素样生长因子结合蛋白 7	73	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；金属蛋白酶抑制剂 2；肝细胞生长因子	74	-	-	-	-
透明质酸；中性粒细胞弹性蛋白酶；肝细胞生长因子	75	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；组织蛋白酶 D	76	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B；(a-1 抗胰蛋白酶)	77	-	-	-	-
a-2-糖蛋白 1；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；(a-1 抗胰蛋白酶)	78	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；金属蛋白酶抑制剂 2；(a-1 抗胰蛋白酶)	79	-	-	-	-
胰岛素样生长因子结合蛋白 7；肝细胞生长因子；(a-1 抗胰蛋白酶)	80	-	-	-	-
a-2-糖蛋白 1；透明质酸；(a-1 抗胰蛋白酶)	81	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；肝细胞生长因子	82	-	-	-	-
血清淀粉样 P 成分；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；(a-1 抗胰蛋白酶)	83	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；a-2-糖蛋白 1；胰岛素样生长因子结合蛋白 7	84	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；金属蛋白酶抑制剂 2	85	-	-	-	-
a-2-糖蛋白 1；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；金属蛋白酶抑制剂 2	86	-	-	-	-
a-2-糖蛋白 1；肝细胞生长因子；(a-1 抗胰蛋白酶)	87	-	-	-	-
透明质酸；胰岛素样生长因子结合蛋白 7；免疫球蛋白 A	88	-	-	-	-
血清淀粉样 P 成分；金属蛋白酶抑制剂 2；(a-1 抗胰蛋白酶)	89	-	-	-	-
金属蛋白酶抑制剂 2；肝细胞生长因子；(a-1 抗胰蛋白酶)	90	-	-	-	-
透明质酸；免疫球蛋白 G1；(a-1 抗胰蛋白酶)	91	-	-	-	-
透明质酸；金属蛋白酶抑制剂 2；(a-1 抗胰蛋白酶)	92	-	-	-	-
中性粒细胞弹性蛋白酶；血清淀粉样 P 成分；(a-1 抗胰蛋白酶)	93	-	-	-	-
a-2-糖蛋白 1；金属蛋白酶抑制剂 2；(细胞间粘附分子 1)	94	-	-	-	-

表 11：三种标识物模组实例的显著性，乘积模型；模型编号如表 7 所示；如果 $p < 0.05$ “-”，如果 $p \geq 0.05$ “+”

[0259]

sCr	AKI 阶段 前 0 小时	A	3, 5, 9, 11, 14, 16, 21, 22, 23, 28, 29, 32, 34, 38, 41, 42, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 61, 63, 64, 66, 67, 68, 70, 72, 77, 78, 79, 80, 81, 83, 87, 89, 90, 91, 92, 93
		B	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		C	3, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 23, 25, 27, 28, 29, 32, 34, 35, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		A	32, 70
	AKI 阶段 前 48 小时	B	3, 5, 9, 11, 13, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 28, 29, 32, 34, 35, 36, 41, 42, 44, 45, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 61, 62, 63, 64, 66, 67, 68, 70, 71, 72, 77, 78, 79, 80, 81, 83, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		C	5, 7, 9, 10, 11, 13, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 32, 33, 34, 35, 36, 44, 45, 47, 48, 51, 54, 55, 56, 61, 64, 66, 67, 70, 71, 73, 78, 80, 81, 83, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92
		D	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		A	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
sCr_UO	AKI 阶段 前 0 小时	C	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		A	8, 9, 20, 28, 41, 46, 51, 54, 55, 56, 58, 66, 67, 69, 74, 75, 80, 82, 89, 90, 91, 92
		B	3, 5, 9, 11, 13, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 28, 29, 32, 34, 35, 36, 41, 42, 44, 45, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 61, 62, 63, 64, 66, 67, 68, 70, 72, 77, 78, 79, 80, 81, 83, 87, 89, 90, 91, 92, 93
		C	5, 7, 9, 10, 11, 13, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 32, 33, 34, 35, 36, 44, 45, 47, 48, 51, 54, 55, 56, 61, 64, 66, 67, 70, 71, 73, 78, 80, 81, 83, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92

	前48小时	B	3, 5, 8, 9, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 28, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 40, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 54, 55, 56, 57, 59, 60, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 80, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93
		C	45
UO		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		A	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		C	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
	AKI阶段 前0小时	D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		A	8, 9, 10, 19, 20, 25, 36, 41, 46, 51, 54, 55, 56, 66, 67, 75, 80, 81, 87, 90, 91, 92
		B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		C	
	AKI阶段 前48小时	D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94

表 12: 三种标识物模组实例的显著性, 逻辑回归模型; 模组编号如表 8 所示; 如果 $p < 0.05$ “-”, 如果 $p \geq 0.05$ “+”

AKI 阶段 前 48 小时	A	1, 5, 6, 8, 9, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 33, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 44, 45, 46, 48, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 79, 80, 81, 82, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93
	B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
	C	1, 3, 4, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 34, 35, 36, 39, 40, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 52, 54, 56, 59, 63, 64, 66, 67, 68, 70, 71, 73, 76, 77, 78, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 88
	D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
AKI 阶段 前 0 小时	A	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
	B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
	C	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
	D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
AKI 阶段 前 48 小时	A	1, 5, 6, 8, 9, 13, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 26, 27, 33, 36, 37, 39, 40, 41, 42, 44, 45, 46, 48, 49, 51, 54, 55, 56, 58, 59, 62, 65, 66, 67, 74, 75, 77, 80, 81, 82, 87, 88, 90, 91, 92
	B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
	C	3, 7, 11, 12, 13, 17, 21, 22, 23, 26, 35, 36, 43, 45, 47, 48, 52, 63, 66, 71, 72, 73, 78, 84, 86, 88
	D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94

[0262]

[0263]

为示例，根据模组结果，利用将群体分成三份（“三分位数”）的阈值，将上述分析中选定组的患者群体分开。具有下、中、以及上三分之一模组结果的患者分别包括第一、第二、以及第三三分位数。相对于第一三分位数 1，计算第二与第三三分位数达到指定 AKI 阶段的相对风险，如下表 13 和 14 中所示。

表 13：2 种标识物模组实例发展至少 RIFLE I（分析 B 和 E）或 RIFLE F（分析 C）的相对风险。分析 B 和 C 的收集时间是 RIFLE I 前 24 小时。分析 E 的收集时间是招募时，排除招募时处于 RIFLE 阶段 I 或 F 的受试者。T2、p2、T3 和 p3 分别是第二与第三三分位数的相对风险和相应 p 值（相对于第一三分位数）。

模组	分析 B			分析 C			分析 E					
	T2	p2	T3	p3	T2	p2	T3	p3	T2	p2	T3	p3
中性粒细胞弹性蛋白酶 X 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	3.3	7.0E-02	11.3	6.7E-05	>2.0	<0.57	>13.0	<0.014	3.0	1.9E-01	11.9	9.4E-04
透明质酸 X 中性粒细胞弹性蛋白酶	2.0	2.7E-01	8.7	5.3E-05	>1	<1	>14.0	<0.011	1.7	4.9E-01	7.9	9.7E-04
中性粒细胞弹性蛋白酶 X 金属蛋白酶抑制剂 2	3.0	1.0E-01	11.6	5.5E-05	>1.0	<1	>14.0	<0.011	2.0	4.3E-01	12.9	6.2E-04
透明质酸 X 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	3.0	1.0E-01	12.0	4.5E-05	1.0	1.0	14.0	1.1E-02	3.0	1.9E-01	11.9	9.4E-04
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 X 金属蛋白酶抑制剂 2	1.7	3.8E-01	9.2	3.2E-05	1.0	1.0	14.0	1.1E-02	2.5	2.8E-01	12.4	7.6E-04
中性粒细胞弹性蛋白酶 X 肝细胞生长因子	2.7	1.5E-01	12.0	4.5E-05	>1	<1	>14.0	<0.011	1.3	7.1E-01	8.3	7.4E-04
透明质酸 X 金属蛋白酶抑制剂 2	3.0	1.0E-01	12.0	4.3E-05	3.0	3.4E-01	12.0	1.7E-02	2.0	3.4E-01	7.6	1.3E-03
α-2-糖蛋白 1 X 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	3.0	1.0E-01	12.0	4.5E-05	0.0	na	15.0	8.9E-03	4.5	6.0E-02	10.4	1.9E-03
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 X 肝细胞生长因子	6.0	2.0E-02	16.9	1.1E-04	2.0	5.7E-01	13.0	1.4E-02	3.5	1.2E-01	11.4	1.2E-03

模 组	分 析 B				分 析 C				分 析 E			
	T2	p2	T3	p3	T2	p2	T3	p3	T2	p2	T3	p3
胰 岛 素 样 生 长 因 子 结 合 蛋 白 7 X CXCL-1-2 与-3	6.5	1.4E-02	16.5	1.3E-04	>3.0	<0.34	>13.0	<0.014	>9.0	<0.038	>23	<0.0023
	胰岛素样生长因子结合蛋白 7 X 免疫球蛋白 A	1.2	7.7E-01	7.4	3.7E-05	0.0	na	15.0	8.9E-03	2.3	2.3E-01	7.3
中 性 粒 细 胞 弹 性 蛋 白 酶 X 肿 瘤 坏 死 因 子 受 体 超 家 族 成 员 11B	2.3	1.8E-01	8.5	6.8E-05	>2	<0.57	>13.0	<0.014	2.5	2.8E-01	12.4	7.6E-04
	血 清 淀 粉 样 P 成 分 X 胰 岛 素 样 生 长 因 子 结 合 蛋 白 7	3.3	7.1E-02	11.6	5.5E-05	2.0	5.7E-01	13.0	1.4E-02	3.5	1.2E-01	11.5
透 明 质 酸 X 血 清 淀 粉 样 P 成 分	4.0	3.3E-02	11.0	8.4E-05	2.0	5.7E-01	13.0	1.4E-02	3.5	1.2E-01	11.4	1.2E-03
	胰岛素样生长因子结合蛋白 7 / (α-1 抗胰蛋白酶)	1.0	1.0E+00	7.6	2.9E-05	0.0	na	15.0	9.0E-03	4.0	8.4E-02	10.9
白 细 胞 介 素 -11 X 金 属 蛋 白 酶 抑 制 剂 2	4.0	3.3E-02	10.7	1.1E-04	>2.0	<0.57	>13.0	<0.014	7.9	5.3E-02	21.8	2.8E-03
	透 明 质 酸 X 白 细 胞 介 素 -11	1.8	3.0E-01	6.6	1.2E-04	1.0	1.0	13.0	1.4E-02	1.7	4.9E-01	7.6
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 X 白 细 胞 介 素 -11	4.0	3.3E-02	10.6	1.1E-04	>2.0	<0.57	>13.0	<0.014	9.0	3.9E-02	21.0	3.2E-03
	透 明 质 酸 / (α-1 抗 胰 蛋 白 酶)	3.0	1.0E-01	12.0	4.5E-05	1.0	1.0	14.0	1.1E-02	10.9	2.3E-02	19.8
透 明 质 酸 X 免 疫 球 蛋 白 A	1.0	9.9E-01	6.0	7.1E-05	2.0	5.7E-01	13.0	1.4E-02	2.7	1.6E-01	7.0	2.1E-03
	免 疫 球 蛋 白 A X 金 属 蛋 白 酶 抑 制 剂 2	1.8	3.8E-01	9.2	3.2E-05	0.0	na	15.0	9.0E-03	4.0	8.4E-02	10.9
α-2-糖 蛋 白 1 X 金 属 蛋 白 酶 抑 制 剂 2	1.6	4.2E-01	7.0	6.4E-05	0.0	na	15.0	8.9E-03	2.0	3.4E-01	7.6	1.3E-03
	金 属 蛋 白 酶 抑 制 剂 2 / (α-1 抗 胰 蛋 白 酶)	4.3	2.4E-02	10.6	1.1E-04	1.0	1.0	14.0	1.1E-02	>10.0	<0.029	>22
血 清 淀 粉 样 P 成 分 X 金 属 蛋 白 酶 抑 制 剂 2	2.5	1.3E-01	8.5	6.6E-05	2.0	5.7E-01	13.0	1.4E-02	3.5	1.3E-01	11.4	1.2E-03
	透 明 质 酸 X α-2-糖 蛋 白 1	1.8	3.0E-01	6.8	8.7E-05	2.0	5.7E-01	13.0	1.4E-02	1.5	5.4E-01	5.5

表 14: 3 种标识物模组实例发展至少 RIFLE I (分析 B 和 E) 或 RIFLE F (分析 C) 的相对风险。分析 B 和 C

[0264]

的收集时间是 RIFLE I 前 24 小时。分析 E 的收集时间是招募时，排除招募时处于 RIFLE 阶段 I 或 F 的受试者。T2、p2、T3 和 p3 分别是第二与第三分位数的相对风险和相应 p 值（相对于第一三分位数）。

模组	分析 B			分析 C			分析 E					
	T2	p2	T3	p3	T2	p2	T3	p3	T2	p2	T3	p3
透明质酸 x α -2-糖蛋白 1 / α -1 抗胰蛋白酶	5.0	4.0E-02	17.9	8.1E-05	>3.0	<3.4E-01	>13.0	<1.4E-02	>9.1	<3.8E-02	>23.2	<2.3E-03
α -2-糖蛋白 1 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 / (α -1 抗胰蛋白酶)	5.0	3.9E-02	17.9	8.1E-05	>2.0	<5.7E-01	>14.0	<1.1E-02	>7.0	<7.1E-02	>25.0	<1.8E-03
α -2-糖蛋白 1 x 金属蛋白酶抑制剂 2 / (α -1 抗胰蛋白酶)	5.5	2.8E-02	17.4	9.6E-05	>2.0	<5.7E-01	>14.0	<1.1E-02	>9.0	<3.9E-02	>23.0	<2.3E-03
透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	3.0	1.0E-01	11.6	5.5E-05	>2.0	<5.7E-01	>13.0	<1.4E-02	3.5	1.2E-01	11.4	1.2E-03
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 组织蛋白酶 D	3.0	1.0E-01	11.7	5.4E-05	>2.0	<5.7E-01	>13.0	<1.4E-02	6.9	7.2E-02	23.8	2.1E-03
透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 / (α -1 抗胰蛋白酶)	2.7	1.5E-01	12.0	4.5E-05	>1.0	<1.0E00	>14.0	<1.1E-02	3.5	1.2E-01	11.4	1.2E-03
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 肝细胞生长因子 / (α -1 抗胰蛋白酶)	2.3	2.2E-01	12.6	2.9E-05	0.0	na	15.0	9.0E-03	>6.1	<9.8E-02	>26.0	<1.5E-03
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 免疫球蛋白 A / (α -1 抗胰蛋白酶)	5.0	3.9E-02	18.0	7.9E-05	>1.0	<1.0E00	>15.0	<8.9E-03	>8.1	<5.1E-02	>24.0	<2.0E-03
透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 / (α -1 抗胰蛋白酶)	2.3	2.3E-01	12.6	2.9E-05	>1.0	<1.0E00	>15.0	<8.9E-03	5.9	1.0E-01	24.8	1.8E-03
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肝细胞生长因子 / (α -1 抗胰蛋白酶)	5.0	3.9E-02	17.5	9.4E-05	>1.0	<1.0E00	>14.0	<1.1E-02	2.5	2.8E-01	12.4	7.6E-04
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 / (α -1 抗胰蛋白酶)	2.0	2.6E-01	8.8	5.1E-05	>1.0	<1.0E00	>14.0	<1.1E-02	7.9	5.3E-02	22.8	2.4E-03
透明质酸 x 免疫球蛋白 A / (α -1 抗胰蛋白酶)	4.0	8.2E-02	18.9	5.8E-05	>2.0	<5.7E-01	>14.0	<1.1E-02	>8.1	<5.1E-02	>24.2	<2.0E-03

[0265]

	分析 B			分析 C			分析 E					
	T2	p2	T3	p3	T2	p2	T3	p3	T2	p2	T3	p3
模组	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 肝细胞生长因子											
	5.5	2.8E-02	17.0	1.1E-04	>2.0	<5.7E-01	>13.0	<1.4E-02	3.5	1.3E-01	11.4	1.2E-03
	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 金属蛋白酶抑制剂 2											
	3.0	1.0E-01	11.6	5.5E-05	>2.0	<5.7E-01	>13.0	<1.4E-02	3.5	1.3E-01	11.4	1.2E-03
	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2 / (α-1 抗胰蛋白酶)											
	1.8	3.8E-01	9.0	4.1E-05	>1.0	<1.0E00	>14.0	<1.1E-02	5.9	1.0E-01	24.8	1.8E-03
	透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肝细胞生长因子											
	4.0	8.2E-02	18.4	6.8E-05	>2.0	<5.7E-01	>13.0	<1.4E-02	3.0	1.8E-01	11.9	9.4E-04
	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2 x 肝细胞生长因子											
	4.5	5.7E-02	17.9	8.1E-05	>2.0	<5.7E-01	>13.0	<1.4E-02	2.5	2.8E-01	12.4	7.6E-04
	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 血清淀粉样 P 成分 / (α-1 抗胰蛋白酶)											
	0.6	3.8E-01	5.1	1.1E-04	0.0	na	14.0	1.1E-02	3.0	1.8E-01	11.9	9.4E-04
透明质酸 x 血清淀粉样 P 成分 / (α-1 抗胰蛋白酶)												
4.0	8.1E-02	19.0	5.6E-05	>1.0	<1.0E00	>15.0	<8.9E-03	4.0	2.2E-01	26.8	1.4E-03	
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B / (α-1 抗胰蛋白酶)												
2.0	2.6E-01	8.8	5.1E-05	>1.0	<1.0E00	>14.0	<1.1E-02	5.9	1.0E-01	24.8	1.8E-03	
血清淀粉样 P 成分 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 / (α-1 抗胰蛋白酶)												
2.0	3.3E-01	12.9	2.4E-05	>2.0	<5.7E-01	>14.0	<1.1E-02	5.0	1.4E-01	26.0	1.5E-03	
透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 组织蛋白酶 D												
1.5	5.4E-01	9.2	3.2E-05	>1.0	<1.0E00	>14.0	<1.1E-02	1.7	4.9E-01	7.9	9.7E-04	
透明质酸 x α-2-糖蛋白 1 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7												
3.3	7.1E-02	11.6	5.5E-05	0.0	na	15.0	9.0E-03	2.0	3.4E-01	7.7	1.2E-03	
透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 血清淀粉样 P 成分												
1.4	5.7E-01	7.0	6.4E-05	1.0	1.0E00	13.0	1.4E-02	3.0	1.8E-01	12.0	9.0E-04	
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x C-C 基序趋化因子 24												
1.5	5.3E-01	9.2	3.2E-05	1.0	1.0E00	13.0	1.4E-02	8.0	5.2E-02	22.8	2.4E-03	
金属蛋白酶抑制剂 2 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 组织蛋白酶 D												
3.3	7.0E-02	11.3	6.9E-05	>1.0	<1.0E00	>14.0	<1.1E-02	5.0	1.5E-01	25.8	1.6E-03	

[0266]

[0267]

模组	分析 B			分析 C			分析 E		
	T2	p2	T3	p3	T2	p2	T3	p2	p3
透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2	2.3	2.2E-01	12.3	3.5E-05	>2.0	<5.7E-01	>13.0	2.8E-01	12.4
透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 金属蛋白酶抑制剂 2	3.3	7.0E-02	11.7	5.4E-05	1.0	1.0E00	14.0	2.8E-01	12.4
									7.6E-04

实例 6 评价患者死亡率风险的肾损伤标识物

以下研究招募重症监护病房(ICU)患者。每个患者根据招募 48 小时内达到按 RIFLE 标准确定的最大阶段而被肾状态分为无损伤(O)、有损伤危险(R)、损伤(I)和衰竭(F)。在招募进入研究时从每个患者收集 EDTA 抗凝血样 (10 mL) 和尿样 (25-30 mL)。利用市售测定试剂，通过标准免疫测定法分别测量所收集尿样和血样中血浆成分的标识物。

如文中所示将获自招募样品的单独标识物测定结果组合以得到单一结果，并利用标准统计法以单独生物标识物处理该单一结果。表达此等组合时，数学运算符（例如“X”（乘）和“/”（除））按照他们的常见数学意思使用。根据模组结果，利用将群体分成三份（三分位数）的阈值，将患者群体分开。具有下、中、以及上三分之一模组结果的患者分别包括第一、第二、以及第三三分位数。相对于第一三分位数 1，计算第二与第三三分位数在 7、14 和 28 天内 AKI 相关死亡率的相对风险，如下表所示。“AKI 相关死亡率”或“AKI 相关死亡”定义为伴随有最小 RIFLE R 阶段的死亡。

表 15.相对于模组结果的第三分位数，第三分位数的自招募起的7、14 和 28 天内 AKI 相关死亡的相对风险

自招募起的 7 天内 AKI 相关死亡	
模组	第三分位数的相对风险 (p<0.05)
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 金属蛋白酶抑制剂 2	10.0
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 肝细胞生长因子	11.0
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 血清淀粉样 P 成分	5.0
透明质酸 x 血清淀粉样 P 成分	5.0
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B	9.0
透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	10.0
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x C-C 基序趋化因子 13	6.0
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 免疫球蛋白 A	5.0
α-2-糖蛋白 1 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	5.0
血清淀粉样 P 成分 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	5.0
透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	5.0
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 金属蛋白酶抑制剂 2	10.0
透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 血清淀粉样 P 成分	5.0
透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肝细胞生长因子	9.0
透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 金属蛋白酶抑制剂 2	5.0
透明质酸 x α-2-糖蛋白 1 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	5.5
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2 x 肝细胞生长因子	5.0
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x C-C 基序趋化因子 24	5.5
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 血清淀粉样 P 成分 / (α-1 抗胰蛋白酶)	5.0

[0268]

[0269]

自招募起的 7 天内 AKI 相关死亡	
模组	第三分位数的相对风险 (p<0.05)
自招募起的 14 天内 AKI 相关死亡	
模组	第三分位数的相对风险 (p<0.05)
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 金属蛋白酶抑制剂 2	6.0
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	6.0
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2	6.0
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 肝细胞生长因子	7.0
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 血清淀粉样 P 成分	7.0
透明质酸 x 血清淀粉样 P 成分	5.5
透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶	4.0
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肝细胞生长因子	5.5
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B	12.0
透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	12.0
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x C-C 基序趋化因子 13	7.0
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 免疫球蛋白 A	4.3
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x C-X-C 基序趋化因子(-1,-2,-3)	5.5
α-2-糖蛋白 1 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	6.0
血清淀粉样 P 成分 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	6.0
α-2-糖蛋白 1 x 金属蛋白酶抑制剂 2/(α-1 抗胰蛋白酶)	3.7
α-2-糖蛋白 1 x 透明质酸/(α-1 抗胰蛋白酶)	5.0
α-2-糖蛋白 1 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7/(α-1 抗胰蛋白酶)	5.0

[0270]

自招募起的 7 天内 AKI 相关死亡

第三分位数的相对风险 (p<0.05)	
6.5	透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7
13.0	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 金属蛋白酶抑制剂 2
6.0	透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 血清淀粉样 P 成分
3.7	透明质酸 x 免疫球蛋白 A / (α-1 抗胰蛋白酶)
4.0	透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 / (α-1 抗胰蛋白酶)
11.0	透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肝细胞生长因子
6.5	透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 组织蛋白酶 D
4.0	透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2
6.0	透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 金属蛋白酶抑制剂 2
6.5	透明质酸 x α-2-糖蛋白 1 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7
4.3	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肝细胞生长因子 / (α-1 抗胰蛋白酶)
6.5	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2 x 肝细胞生长因子
3.7	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2 / (α-1 抗胰蛋白酶)
4.0	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 组织蛋白酶 D
3.3	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B / (α-1 抗胰蛋白酶)
4.7	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 / (α-1 抗胰蛋白酶)
4.3	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 肝细胞生长因子
7.0	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x C-C 基序趋化因子 24
4.0	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 组织蛋白酶 D x 金属蛋白酶抑制剂 2
7.0	中性粒细胞弹性蛋白酶 x 血清淀粉样 P 成分 / (α-1 抗胰蛋白酶)

自招募起的 28 天内 AKI 相关死亡

[0271]

自招募起的 7 天内 AKI 相关死亡

模 组	第三分位数的相对风险 (p<0.05)
模组	
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 金属蛋白酶抑制剂 2	4.3
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	4.3
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2	4.3
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 肝细胞生长因子	5.0
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 血清淀粉样 P 成分	4.7
透明质酸 x 血清淀粉样 P 成分	3.7
透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶	3.3
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肝细胞生长因子	4.0
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B	6.5
透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	6.5
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x C-C 基序趋化因子 13	5.0
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 免疫球蛋白 A	3.3
胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x C-X-C 基序趋化因子(-1, -2, -3)	4.0
α-2-糖蛋白 1 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	4.0
血清淀粉样 P 成分 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	4.0
α-2-糖蛋白 1 x 透明质酸 / α-1 抗胰蛋白酶	3.7
α-2-糖蛋白 1 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 / (α-1 抗胰蛋白酶)	3.7
透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	4.7
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 金属蛋白酶抑制剂 2	7.0

自招募起的 7 天内 AKI 相关死亡	
模组	第三分位数的相对风险 (p<0.05)
透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 血清淀粉样 P 成分	4.3
透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 / (α-1 抗胰蛋白酶)	3.3
透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肝细胞生长因子	6.0
透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 组织蛋白酶 D	4.7
透明质酸 x 中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2	3.3
透明质酸 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 金属蛋白酶抑制剂 2	4.3
透明质酸 x α-2-糖蛋白 1 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7	4.7
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肝细胞生长因子 / (α-1 抗胰蛋白酶)	3.5
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 金属蛋白酶抑制剂 2 x 肝细胞生长因子	4.7
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 组织蛋白酶 D	3.3
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 肿瘤坏死因子受体超家族成员 11B / (α-1 抗胰蛋白酶)	2.8
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 / (α-1 抗胰蛋白酶)	3.8
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x 肝细胞生长因子	3.5
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 x C-C 基序趋化因子 24	5.0
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 组织蛋白酶 D x 金属蛋白酶抑制剂 2	3.3
中性粒细胞弹性蛋白酶 x 血清淀粉样 P 成分 / (α-1 抗胰蛋白酶)	5.0

[0272] 对于本领域技术人员而言,虽然本发明足够详细地描述和示例了其制备和使用,但在不脱离本发明的精神和范围的情况下,多种替代、修改和改进是显而易见的。本文中提

供的实施例代表优选的实施方案,是示例性的,不旨在限制本发明的范围。本领域技术人员可想到其中的修改和其它用途。这些修改包括在本发明的精神内,并由权利要求的范围界定。

[0273] 对于本领域技术人员显而易见的是,在不脱离本发明范围和精神的情况下,可对本文中公开的本发明进行各种替代和修改。

[0274] 本说明书内所提到的所有专利和公开案表示本发明所属领域的普通技术人员的水平。所有专利和公开案以引用的方式并入本文,引用程度如同每个单独公开案以引用的方式具体且单独地并入一般。

[0275] 本文中以适当说明性的方式描述的本发明可在本文中未具体公开的任何要素或多个要素、任何限制或多种限制不存在的情况下实施。因此,例如,在本文中各实施例中,术语“包括”、“基本上由…组成”和“由…组成”中任一者可由其它两个术语中的任一者替代。已使用的术语和表述用作描述而非限制的术语,且在这种术语和表述的使用中无意排除所示和所述特征的任何等效表述或其部分,但应了解,可在所要求的本发明范围内进行多种修改。因此,应了解,虽然本发明已具体通过优选的实施方案和可选的特征进行公开,但本文中所公开的概念的修改和变化可被本领域技术人员采用,并且这些修改和变化可认为在所附权利要求所界定的本发明范围内。

[0276] 其它实施方案在所附权利要求中给出。

Abstract

The present invention relates to methods and compositions for monitoring, diagnosis, prognosis, and determination of treatment regimens in subjects suffering from or suspected of having a renal injury. In particular, the invention relates to using a plurality of assays, one or more of which is configured to detect a kidney injury marker selected from the group consisting of Hyaluronic acid, Immunoglobulin A, Immunoglobulin G1, Immunoglobulin G2, Insulin-like growth factor-binding protein 7, Alpha- 1 antitrypsin, Serum amyloid P component, Metalloproteinase inhibitor 2, Hepatocyte growth factor, Intercellular adhesion molecule 1, Beta-2-glycoprotein 1, Interleukin-1 beta, Neutrophil Elastase, Tumor necrosis factor receptor superfamily member HB, Interleukin-11, Cathepsin D, C-C motif chemokine 24, C-X-C motif chemokine 6, C-C motif chemokine 13, C-X-C motif chemokines -1, -2, and -3, Matrilysin, Interleukin-2 receptor alpha chain, Insulin-like growth factor-binding protein 3, and Macrophage colony-stimulating factor 1 as diagnostic and prognostic biomarkers in renal injuries.